

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

N°

THÈSE

967

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

VALLET née BIGOT Marie-Paule

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 18 Septembre 1931, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

**NÉPHRO-TOXICITÉ DE LA CÉPHALORIDINE.
A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS
D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE ANURIQUE.**

Président : Mr. J. CROSNIER, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6°)
1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

No

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

VALLET née BIGOT Marie-Paule

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 18 Septembre 1931, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

NÉPHRO-TOXICITÉ DE LA CÉPHALORIDINE. A PROPOS DE TROIS OBSERVATIONS D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE ANURIQUE.

Président : Mr. J. CROSNIER, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6°)

1969



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.),
 BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.),
 CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE
 (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD D'ALLAI-
 NES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.),
 HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.),
 LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN
 (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD
 (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-
 RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU
 (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON
 (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN Georges BROUET

1er ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^{me} ASSESSEUR Jean GOSSET

PROFESSEURS :

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
- à titre personnel	CABROL (Ch.)
- - -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
- à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- - -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- - -	DESGREZ (P.)
- - -	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
- à titre personnel	CARTIER (P.)
- - -	DREYFUS (J.-Cl.)

MM.

Biologie médicale, à titre personnel	BOURLIERE (F.)
- - - -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- - - -	DJOURNO (A.)
- - - -	DOGNON (A.)
- à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- - - -	GOUGEROT (L.)
- - - -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COJJARD (R.)
- - - -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
- à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
- à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
- - - -	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
- - - -	MALMEJAC (J.)
- - - -	PARROT (J.)
- à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1°- MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- - - -	BRICAIRE (H.)

MM.

Pathologie médicale	CORNET (A.)
- - -	HOUSSET (E.)
- - -	LAROCHE (Cl.)
- à titre personnel	AZERAD (E.)
- - -	BOUR (H.)
- - -	BROCARD (H.)
- - -	CAROLI (J.)
- - -	FACQUET (J.)
- - -	LAMBLING (A.)
- - -	LAUNAY (Cl.)
- - -	PAYET (M.)
- - -	PERRAULT (M.)
- - -	SIGUIER (F.)
- - -	WORMS (R.)
- - -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie & Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
- - - (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
- à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro- psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
- à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infan- tile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)

MM.

Clinique des maladies du sang

à titre personnel (hématol.) ANDRÉ (R.)

- - - - BOUSSER (J.)

- - - - DREYFUS (B.)

(Bicêtre DEPARIS (M.)

(Broussais MILLIEZ (P.)

(Cochin PEQUIGNOT (H.)

(Hôtel-Dieu BARIETY (M.)

Cliniques médicales (Pitié DREYFUS (G.)

(Saint-Antoine BOUDIN (G.)

(- CONTE (M.)

(- KOURILSKY (R.)

Clinique médicale propédeutique

(Broussais) JUSTIN-BESANÇON (L.)

Clinique thérapeutique médicale

(Saint-Antoine) LEMAIRE (A.)

Clinique et séméiologie médicales

(Antoine-Chantin) DOMART (A.)

Séméiologie médicale (Lariboisière) BOUVRAIN (Y.)

- - (Pitié) RAMBERT (P.)

- - (Rothschild) WOLFROMM (R.)

Clinique d'Hydrologie et de Climato-

logie (Bichat) DEBRAY (Ch.)

- à titre personnel GIBERTON (A.)

Clinique médico-sociale du diabète

sucré et des maladies métaboliques

(Hôtel-Dieu) DEROT (M.)

Clinique néphrologique (Necker) HAMBURGER (J.)

- à titre personnel RICHT (G.)

- - - CROSNIER (J.)

Clinique de génétique médicale

(Enfants-Malades) ROYER (P.)

Clinique des maladies des enfants

(Enfants-Malades) MOZZICONACCI (P.)

Clinique médicale infantile et de

pédiatrie sociale (Enfants-Malades) MARIE (J.)

Clinique de pédiatrie (Trousseau) BRISSAUD (H.)

- à titre personnel LESOBRE (R.)

Clinique de pédiatrie et de puéricul-

ture (Saint-Vincent-de-Paul) THIEFFRY (S.)

Hygiène et clinique de la première

enfance (Trousseau) LAPLANE (R.)

- à titre personnel POLONOVSKI (Cl.)

MM.

Clinique de pneumo-physiologie	
(Laënnec)	BROUET (G.)
- à titre personnel	KREIS (B.)
- - -	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
-	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
- à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
- - -	TUBIANA (M.)
- - -	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale	
et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2°- CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- - -	KUSS (R.)
- - -	N...
- à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique carcinologique	DENOIX (P.)
(Gustave-Roussy)	
Clinique carcinologique chirurgicale	
(Necker)	REDON (H.)
- à titre personnel	BREHANT (J.)
(Beaujon)	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(-)	BAUMANN (J.)
(Cochin)	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu)	PATEL (J.)
(Saint-Antoine)	GOSSET (J.)
(Salpêtrière)	SICARD (A.)
(Tenon)	OLIVIER (Cl.)

MM.

Clinique thérapeutique chirurgicale	
(Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	
(Broussais)	POILLEUX (F.)
- - (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et	
traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
- - (Foch)	PADOVANI (P.)
- - (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopé-	
dique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et	
orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
- à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	
(Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique	
(Laënnec)	MATHEY (J.)
- à titre personnel	GAUDARD D'ALLAINES (Cl.de)
Clinique chirurgicale et gynécologi-	
que (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
- - (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologi-	
que (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
- à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	
(Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)

MM.

	(CARTIER (P.)
Biochimie médicale	(GONNARD (P.)
	(NORDMANN (J.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
	(BESSIS (M.)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.)
	(BLANCHER (G.)
Hygiène	(CORRE-HURST (Mme L.)
	(CECCAL (P.)
Médecine légale	(HADENGUE (A.)
	(FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
	(COURSAGET (J.)
Physique médicale	(GRENY (F.)
	(PELLERIN (P.)
	(DURAND (J.)
Physiologie	(GIRARD (Fr.)
	(HUGELIN (A.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DÉTACHÉS
DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

Pathologie chirurgicale.....RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. - PROFESSEURS ASSOCIÉS

MM.

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolo-	
gie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

qui fut pour moi un exemple.

A MA MÈRE

avec toute mon affection.

A MES BEAUX-PARENTS

A BERNARD

qui a toujours été à mes
côtés dans les difficultés,
et dont l'aide m'a été
précieuse.

A MES ENFANTS

A MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur J. CROSNIER

avec l'expression de ma
reconnaissance pour le
grand honneur qu'il a
bien voulu me faire en
acceptant la présidence
de cette thèse.

A Monsieur le Docteur JUNGERS

qui a inspiré et guidé ce
travail.

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de ma gratitude.

A Messieurs les Membres de mon Jury de Thèse

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

A mes Maîtres d'Externat

[illegible]

INTRODUCTION

Depuis quelques années, un certain nombre d'antibiotiques sont venus élargir les possibilités de la thérapeutique anti-infectieuse. Leur multiplicité se justifie aisément, d'une part en raison du peu de sensibilité naturelle de certaines souches microbiennes à la plupart des antibiotiques, d'autre part du fait des phénomènes d'accoutumance et de résistance acquise de plus en plus fréquents.

Quoi qu'il en soit, si l'efficacité anti-infectieuse de ces nouveaux antibiotiques est, à juste titre, très appréciée par le clinicien, elle ne doit pas pour autant lui faire oublier qu'il existe, pour un certain nombre d'entre eux, une toxicité possible pour tel ou tel appareil et qu'il lui appartient de la bien connaître.

La connaissance de cette toxicité débouche, en effet, sur des conclusions pratiques, notamment en ce qui concerne le choix des produits à utiliser, l'ajustement des doses, la surveillance des malades soumis au traitement.

Parmi les antibiotiques nouveaux, la CEPHALORIDINE retiendra ici notre attention. Nous montrerons, à partir de trois observations d'insuffisance rénale aiguë anurique, la néphrotoxicité de cet antibiotique pour de fortes doses. Nous rappellerons brièvement un certain nombre d'observations déjà citées dans la littérature depuis 1965 et dans lesquelles une atteinte rénale a pu être rattachée à la CEPHALORIDINE, et nous donnerons quelques exemples

de néphrotoxicité expérimentale obtenue chez l'animal. A la lumière de ces différents éléments, enfin, nous essaierons d'élucider le mécanisme de cette néphrotoxicité, en nous appuyant sur un certain nombre de données expérimentales et cliniques, et nous proposerons quelques conclusions pratiques.

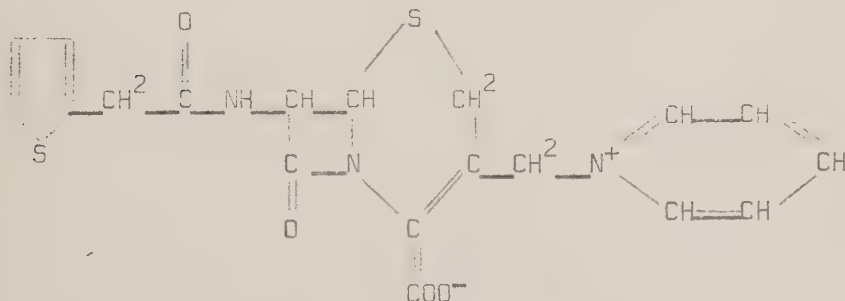
', , , GENERALITES

La CEPHALORIDINE est un antibiotique semi-synthétique du groupe des bêta-lactamines, dérivé de la Céphalosporine C.

C'est en 1955 qu'ABRAHAM et NEWTON isolaient d'un micro-organisme, le *Cephalosporium Acremonium*, la Céphalosporine C. Ce nouvel antibiotique, de structure voisine de celle des Pénicillines, mais qui avait l'immense avantage sur celles-ci de posséder un spectre beaucoup plus large et d'être résistant à la pénicillinase, devait ouvrir la voie à la production de deux dérivés semi-synthétiques : la CEPHALOTINE et la CEPHALORIDINE, dont le noyau commun est l'acide 7 amino-céphalosporanique.

La CEPHALORIDINE, qui nous intéresse ici, a une structure chimique peu différente de celle de la CEPHALOTINE et s'en distingue uniquement par la présence en C3 d'une pyridine à la place d'un groupe acétoxy.

Sa formule chimique est la suivante :



et ses principales caractéristiques sont brièvement rappelées ci-dessous :

- La CEPHALORIDINE possède un large spectre : elle est active sur un très grand nombre de germes Gram positif et Gram négatif, y compris les staphylocoques producteurs de pénicillinase ; elle est inactive sur le bacille de Koch, le pseudomonas et le proteus vulgaris.

- Son action est bactéricide : elle provoque la lyse des germes jeunes et en voie de multiplication.

- Elle peut être administrée par voie parentérale, intra-musculaire ou intra-veineuse, ou encore par voie locale intra-rachidienne, intra-pleurale, etc..., et est éliminée par voie rénale sous forme active.

- Sa posologie moyenne est de 2 à 4 grammes par 24 heures chez l'adulte, 50 milligrammes par kilo chez l'enfant, en plusieurs injections ; mais ces doses peuvent être dépassées.

Les propriétés anti-infectieuses de la CEPHALORIDINE ont été très largement utilisées, depuis quelques années, avec succès ; les observations cliniques qui vont suivre montreront cependant qu'il a pu exister, dans certains cas, une toxicité rénale.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 *****

Monsieur A..., âgé de 76 ans, sans antécédents rénaux particuliers, est adressé à la Clinique Néphrologique de l'Hôpital Necker, le 13 Décembre 1968, pour insuffisance rénale aiguë.

L'histoire de la maladie est la suivante :

Le 17 Septembre 1968, apparaît brutalement chez ce malade une lombo-cruralgie, d'abord droite, puis bilatérale, associée à une fièvre à 38-39°, avec frissons. La vitesse de sédimentation est très accélérée (101 à la première heure, 116 à la deuxième heure) et la numération formule sanguine montre une hyperleucocytose à 10.000 globules blancs avec 84 % de polynucléaires neutrophiles.

Un traitement par les antalgiques et les anti-inflammatoires est mis en oeuvre, mais sans succès ; en particulier, la prise de Phénylbutazone a dû être interrompue dès le troisième jour, en raison d'une éruption cutanée. Le malade n'est soumis, à l'époque, à aucune antibiothérapie.

Le 11 Octobre 1968, et en l'absence de régression des douleurs et de la fièvre, Monsieur A... est hospitalisé à la Clinique Rhumatologique de l'Hôpital Lariboisière (Service du Professeur S. de SEZE). L'examen clinique note une diminution du rotulien droit, sans amyotrophie quadricipitale appréciable, une raideur lombaire et une fièvre modérée évoluant

entre 37°6 et 38°2.

L'examen radiologique du rachis lombaire révèle un pincement du disque L4-L5, un flou de la moitié droite du plateau supérieur de L5, avec une érosion du coin antéro-supérieur de la vertèbre.

Le diagnostic de spondylo-discite infectieuse est alors posé. Il n'est cependant pas possible d'identifier un germe responsable, ni de retrouver une porte d'entrée : les séro-diagnostic de Widal et de Wright sont négatifs ; 10 hémocultures successives restent négatives et une ponction du corps vertébral de la 5me vertèbre lombaire, par voie transcutanée, ramène un fragment d'os qui, mis en culture, ne révèle la présence d'aucun germe.

Un traitement antibiotique est entrepris le 7 Novembre 1968 ; il utilise l'association de :

- CEPHALORIDINE, à la dose de 6 grammes par 24 heures par voie intra-musculaire ;

- Gentamycine, à la dose de 120 mg par 24 heures par voie intra-musculaire.

A cette date, la fonction rénale est strictement normale : l'urée sanguine est à 0,20 g par litre, la créatinine sanguine à 8 mg par litre. Le culot urinaire est normal ; la diurèse est bonne, 1.500 ml par 24 heures en moyenne ; la protéinurie est nulle. A l'urographie intra-veineuse, on note une empreinte prostatique, mais sans aucun retentissement sur les voies hautes et, après avis urologique, la prostate est considérée comme subnormale.

Sous l'effet de ce traitement antibiotique, on a, pendant les 10 premiers jours, une impression d'amélioration, baisse de la vitesse de sédimentation, diminution des douleurs lombaires ; mais cette première impression est rapidement infirmée par la persistance d'un décalage thermique le soir, une dis-

crête accentuation des lésions osseuses sur les radiographies et de nouveau une accélération de la vitesse de sédimentation.

Tous ces éléments d'une part, et l'apparition, fin Novembre, d'une oligo-anurie d'autre part, amènent à modifier le choix des antibiotiques :

Le 29 Novembre 1968, la CEPHALORIDINE est supprimée et remplacée par la Lincomycine à la dose de 3,6 g par 24 heures par voie intra-musculaire ; la Gentamycine est continuée à doses dégressives pendant quelques jours et supprimée le 5 Décembre suivant. Les doses totales reçues à cette date ont été :

- CEPHALORIDINE : 138 grammes en 23 jours ;
- Gentamycine : 3340 mg en 29 jours.

En ce qui concerne la spondylo-discite, le résultat est spectaculaire : on note en 48 heures un retour à la normale de la température, une disparition des douleurs crurales, une nette diminution des douleurs lombaires.

Cependant, le malade commence à présenter des nausées, des céphalées et une grande asthénie, tandis que persiste l'oligurie à 200 ou 300 ml par 24 heures, déjà notée depuis le 29 Novembre.

Le 4 Décembre 1968,

- l'urée sanguine est à 2,40 g par litre,
- la créatinémie est à 103 mg par litre,
- la réserve alcaline à 12 mEq par litre,
- la kaliémie à 5,2 mEq par litre,
- la diurèse est de 300 ml par 24 heures et il existe une protéinurie de 2,50 g par litre.

Le malade est transféré, le 13 Décembre 1968, à la Clinique Néphrologique de l'Hôpital Necker (Service du Professeur J. HAMBURGER).

L'évolution de l'insuffisance rénale sera spontanément favorable et la guérison totale : l'oligurie persiste jusqu'au 6 Décembre, puis est suivie d'une reprise rapide de la diurèse, et il ne sera pas nécessaire de recourir à une épuration extra-rénale. Le taux d'urée sanguine passe par un maximum de 2,90 g par litre le 14 Décembre, puis revient à la normale progressivement en 15 jours avec les étapes suivantes :

- 2,90 g le 14 Décembre,
- 1,65 g le 17 Décembre,
- 0,42 g le 31 Décembre.

Cette insuffisance rénale oligo-anurique a été précédée et accompagnée par une protéinurie transitoire, au débit maximum de 2 milligrammes par minute, qui a diminué rapidement dès la reprise de la diurèse pour se réduire à l'état de traces à partir du 24 Décembre ; il n'a pas été noté de cylindrurie. La numération des éléments figurés de l'urine a montré, le 2 Décembre, l'absence totale d'hématies et un débit de 940 leucocytes par minute. La concentration uréique urinaire s'est abaissée au cours de la période oligo-anurique à 6 grammes par litre.

En raison de l'âge du malade, il n'a pas été fait de biopsie rénale.

Un mois plus tard, un contrôle de la fonction rénale donnait les résultats suivants :

- urée sanguine : 0,30 g/l,
- créatinine sanguine : 15 mg/l,
- clearance de l'urée : 47 ml/mn,
- clearance de la créatinine : 79 ml/mn.

En résumé, il s'agit d'une insuffisance rénale oligo-anurique, apparue chez un homme de 76 ans au décours d'un traitement antibiotique comportant une association de :

- CEPHALORIDINE : 6 grammes par jour pendant 23 jours,

- Gentamycine : 120 mg par jour pendant 27 jours.

Cette néphropathie aiguë a été spontanément réversible, avec reprise de la diurèse au 8^{me} jour et retour à la normale de la fonction rénale 15 jours plus tard.

c o

Discussion

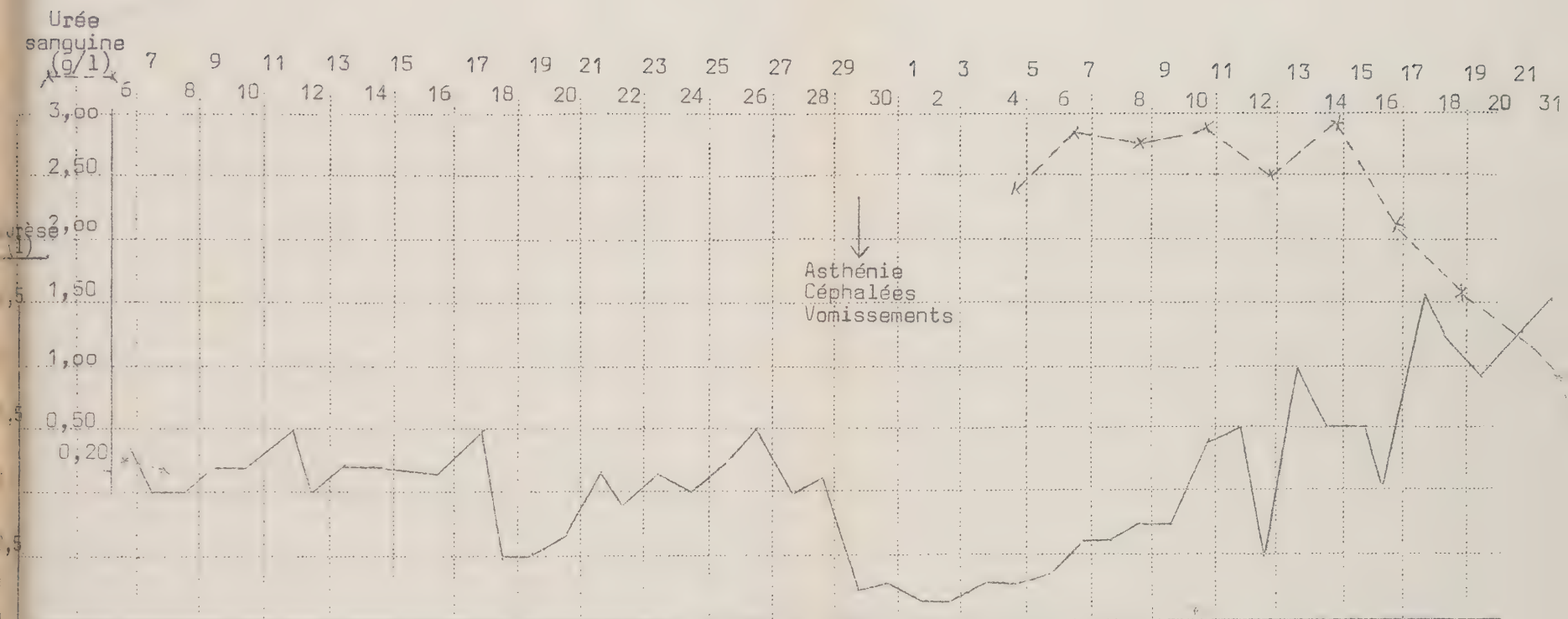
L'insuffisance rénale constatée chez Monsieur A... semble bien devoir être rapportée à la prise de CEPHALORIDINE.

En effet, chez ce malade exempt de tout antécédent rénal, la fonction rénale était normale avant le début du traitement :

- urée sanguine à 0,20 g par litre,
- créatinine à 8 mg par litre,
- absence de protéinurie.

La Gentamycine a certes été administrée simultanément, mais la néphrotoxicité de ce produit est bien moindre et non totalement démontrée chez l'homme aux doses thérapeutiques usuelles ; la posologie de 2 mg par kilo , utilisée chez ce malade, n'a jamais été signalée comme néphrotoxique en l'absence d'insuffisance rénale préalable.

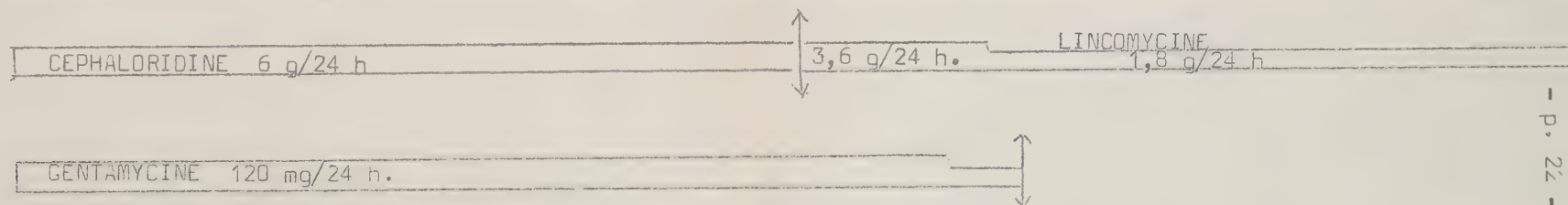
D'autre part, l'adénome prostatique constaté chez lui ne peut être tenu pour responsable de l'apparition de l'insuffisance rénale ; en effet, une urographie intro-veineuse ne montrait aucun retentissement sur le haut appareil et il n'existait qu'un résidu vésical minime sans accident rétentionnel. Enfin, une guérison complète a été obtenue après l'arrêt du traitement, avec retour à une fonction rénale sensiblement normale en quelques semaines.



Urée urinaire (g/l)

Protéinurie (g/l)

6	6	5	9	10
3	3	6	2	0,6
				0,1



Monsieur A... : Insuffisance rénale oligo-anurique

OBSERVATION N° 2

Monsieur M... est un homme de 66 ans, sans aucun antécédent pathologique notable.

Le 24 Avril 1968, apparaissent une fièvre à 39° et des douleurs scapulaires droites transitoires qui amènent à entreprendre un traitement par la Pénicilline V et les corticoïdes par voie orale. La fièvre ne s'éteint qu'après un mois de traitement, puis réapparaît 2 mois plus tard, oscillant entre 38° et 39°. Au mois de Juillet 1968, une thérapeutique par la Pénicilline G est tentée sans succès.

Le 25 Septembre, l'examen clinique découvre un souffle diastolique de base qui fait évoquer la possibilité d'une endocardite bactérienne, et Monsieur M... est hospitalisé dans le Service de Cardiologie du Professeur DI MATTEO. A l'entrée, 2 hémocultures mettent en évidence la présence dans le sang circulant d'un streptocoque hémolytique, confirmant ainsi le diagnostic clinique. Il n'y a pas d'insuffisance cardiaque, pas de protéinurie et pas d'élévation de l'urée sanguine qui est à 0,28 g par litre. On note seulement une hématurie microscopique avec un débit de 100.000 hématies par minute.

Le traitement est entrepris le 3 Octobre et, d'après les résultats de l'antibiogramme du germe en cause, il est prescrit une association antibiotique comportant :

- Streptomycine à la dose de 1 gramme par 24 heures par voie intra-musculaire ;
- Pénicilline V à raison de 50 millions d'unités par jour.

Deux jours plus tard, la Pénicilline est arrêtée et remplacée par :

- la CEPHALORIDINE à la dose de 4 grammes par jour en perfusion intra-veineuse continue.

L'association Streptomycine-CEPHALORIDINE sera poursuivie pendant 41 jours, soit du 5 Octobre au 15 Novembre.

Le 21 Octobre, au 26^{me} jour du traitement, le taux d'urée sanguine est toujours normal, à 0,32 g par litre ; cependant, l'apparition d'une pollakiurie et de brûlures mictionnelles conduit à vérifier, par une urographie intra-veineuse, l'intégrité des voies excrétrices et la sécrétion synchrone des deux reins qui sont de taille normale.

Début Novembre, l'apyrexie est obtenue ; il n'y a pas eu d'embolie artérielle, pas de douleurs lombaires, pas d'hématurie macroscopique ; on a noté cependant à plusieurs reprises une hématurie microscopique de l'ordre de 100.000 hématies par minute.

Le 9 Novembre, un dosage systématique de l'urée sanguine révèle un taux de 0,90 g par litre et on note à l'examen cytologique des urines qui sont par ailleurs stériles, la présence de cylindres granuleux.

Le 15 Novembre, au 41^{me} jour du traitement, la diurèse, qui avait été sensiblement normale jusque là, s'abaisse au-dessous de 400 ml par 24 heures, tandis que, parallèlement, apparaît une protéinurie de 1 gramme par litre et que l'urée sanguine s'élève à 1,25 g par litre.

A cette date, les doses totales reçues sont de :

- 164 grammes de CEPHALORIDINE en 41 jours,
- 43 grammes de Streptomycine en 43 jours.

Ces antibiotiques sont supprimés le 15 Novembre et remplacés par la Céphalotine à la dose de 4 grammes par jour en 4 injections intra-veineuses, à laquelle sont ajoutés 2 grammes de Chloramphénicol par 24 heures.

L'évolution, dès lors, est dominée par l'insuffisance rénale aiguë, et Monsieur M... est admis le

16 Novembre à la Clinique Néphrologique de l'Hôpital Necker (Service du Professeur J. HAMBURGER).

Du 15 au 30 Novembre, la diurèse reste très basse, inférieure à 300 ml par 24 heures pendant les 8 premiers jours, évoluant ensuite entre 300 et 500 ml par 24 heures. Pendant le même temps, l'urée sanguine s'élève au-delà de 3 g par litre, obligeant à pratiquer deux séances d'épuration extra-rénale par dialyse péritonéale.

Le 2 Décembre, une reprise de la diurèse s'amorce, permettant, le 12 Décembre, une baisse de l'urée sanguine à 1,30 g par litre et de la créatinine à 19 mg par litre.

Néanmoins, trois catégories de complications vont apparaître et seront responsables de la mort, en dépit de l'amélioration de l'insuffisance rénale:

1)- des troubles de la conscience, sans signe neurologique en foyer, qui pourront être rattachés à une hémorragie méningée confirmée par la ponction lombaire ;

2)- une candidose digestive sévère avec diarrhée profuse ;

3)- un encombrement bronchique associé à une défaillance ventriculaire globale avec collapsus circulatoire qui entraînera finalement le décès du malade le 15 Décembre 1968, soit 31 jours après le début de l'anurie.

L'examen anatomique a montré :

- un gros cœur pesant 520 grammes.

Les 2 valvules sigmoïdes aortiques sont le siège de lésions ulcéro-végétantes typiques de la maladie d'Osler, avec des perforations. Une autre végétation est visible sur la valvule tricuspide.

- de petits foyers congestifs du cortex cérébral pariétal et temporal droit ;

- des infarctus suppurés de la rate et du psoas droit.

Les reins :

- Macroscopiquement : les deux reins sont de teinte normale ; ils pèsent chacun 240 grammes ; il existe, à la surface de chacun des deux reins, un petit foyer rétracté sous-capsulaire, congestif, ne dépassant pas 4 à 5 millimètres de diamètre.

La corticale et la médullaire sont bien différenciées ; les vaisseaux sont normaux.

- Histologiquement :

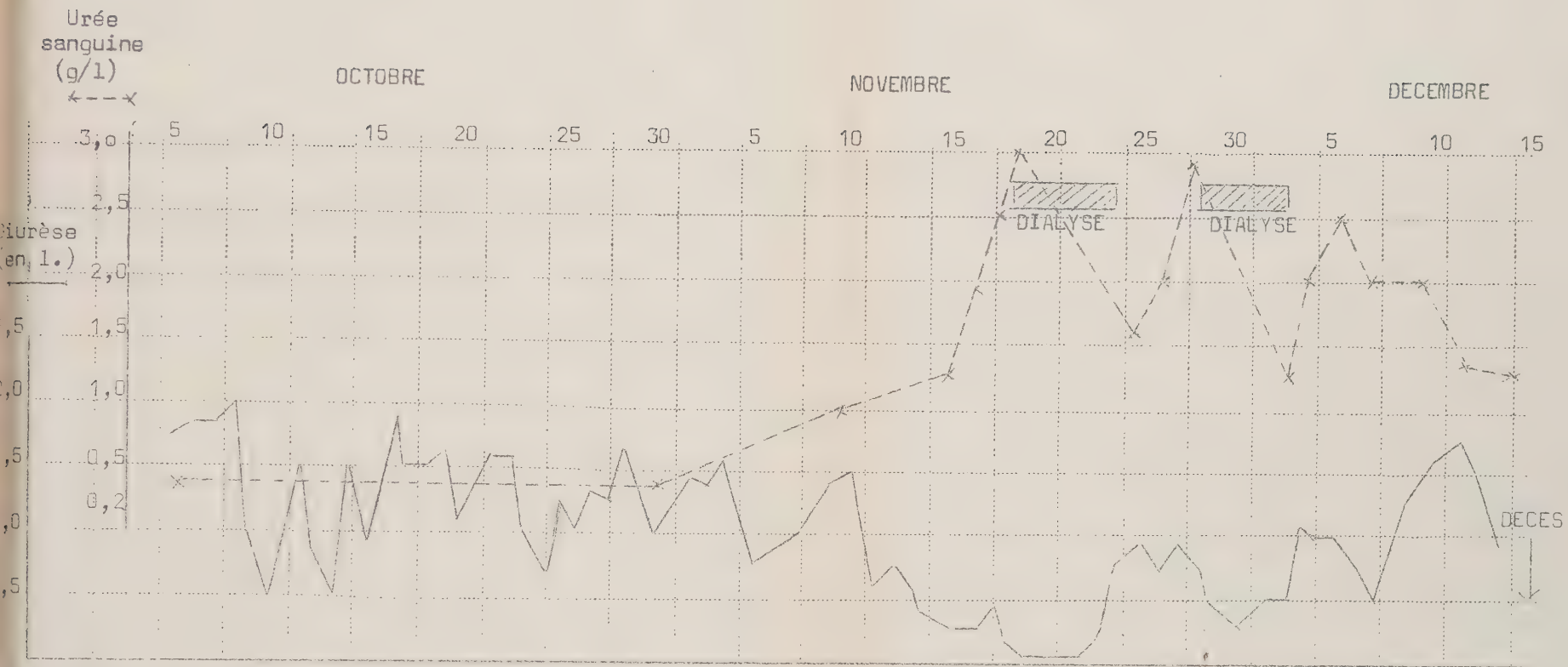
Les glomérules sont en majorité normaux : on note cependant que 3 % d'entre eux présentent des lésions hyalines segmentaires et quelques autres des thrombus microbiens dans les capillaires glomérulaires.

Dans les vaisseaux, il existe quelques thrombus microbiens, notamment dans les artérioles et les capillaires, avec réaction cellulaire péri-vasculaire.

Les tubes présentent une discrète atrophie épithéliale par zones et quelques cylindres hyalins dans les lumières.

Le tissu interstitiel est occupé par quelques petits foyers d'œdème peuplé de cellules rondes.

En résumé, il s'agit d'un homme de 66 ans, sans antécédent néphrologique connu, traité pour une endocardite bactérienne par la CEPHALORIDINE, à la dose de 4 grammes par jour. Au 41^{me} jour du traitement, soit après la prise de 164 grammes de CEPHALORIDINE, est apparue une insuffisance rénale oligo-anurique qui a nécessité deux séances d'épuration extra-rénale, et qui a été réversible en 15 jours. Cependant, diverses complications, neurologiques, broncho-pulmonaires et cardio-vasculaires, devaient par la suite entraîner le décès du malade. L'examen histologique des reins montrait des lésions de néphrite tubulo-interstitielle, associées à des lésions glomérulaires focales.



Urée urinaire (g/litre)

Protéinurie (g/litre)

Cylindres granuleux

5 3 4 8 10 9

0,7 2,1 0,5 1,1 0,1 0,1

PENI

CEPHALORIDINE 4 g / 24 h.

CEPHALOTINE 4 g / 24 h.

STREPTOMYCINE 1 g / 24 h.

CHLORAMPHENICOL 2 g / 24 h.

Monsieur M... : Insuffisance rénale aiguë oligo-anurique

Discussion

Cette insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, apparue chez Monsieur M... au cours du traitement d'une endocardite d'Osler, soulève le problème de son origine.

Pour les raisons suivantes, elle nous semble devoir être imputée à la prise de doses fortes et prolongées de CEPHALORIDINE :

1°- La fonction rénale de ce malade était normale avant le début du traitement (urée sanguine : 0,28 g/l). L'urographie était morphologiquement et fonctionnellement normale.

2°- Le seul traitement associé à la CEPHALORIDINE a été la Streptomycine à la dose de 1 gramme par 24 heures, cette dose n'étant pas connue comme néphrotoxique en l'absence de néphropathie préexistant au traitement.

3°- Il n'existait aucun signe d'insuffisance cardiaque avant l'apparition de l'atteinte rénale et la diurèse est restée normale jusqu'au 40^{ème} jour du traitement.

4°- L'insuffisance rénale ne peut être rapportée à l'endocardite bactérienne elle-même. Certes, il existait, à l'examen anatomique, des lésions de glomérulo-néphrite segmentaire spécifique de la maladie d'Osler, mais ces lésions segmentaires ne frappaient qu'une proportion minime des glomérules ; elles étaient compatibles avec l'hématurie microscopique constatée, mais ne pouvaient expliquer une insuffisance rénale aiguë anurique. De même, les infarctus rénaux constatés à l'autopsie étaient de petite taille, d'aspect cicatriciel et ancien ; les vaisseaux rénaux étaient perméables.

5°- L'autopsie, faite au 31^{ème} jour après le début de l'anurie, a montré des lésions de néphrite tubulo-interstitielle.

OBSERVATION N° 3

Monsieur B..., âgé de 47 ans, est admis à la Clinique Néphrologique de l'Hôpital Necker, le 4 Novembre 1968, en raison d'une anurie survenue au cours du traitement d'une endocardite d'Osler par la CEPHALORIDINE.

Il s'agit d'un homme atteint d'une insuffisance aortique, d'étiologie non précisée, découverte en 1963 au cours d'une visite médicale du travail, sans aucun antécédent de rhumatisme articulaire connu. Cette insuffisance aortique permet au malade une activité professionnelle normale, bien qu'en 1966 il ait été noté des signes électriques et radiologiques de surcharge ventriculaire gauche. Il n'est signalé, d'autre part, chez ce malade, aucun antécédent rénal notable.

Le 2 Septembre 1968, Monsieur B... présente une fièvre à 39° avec frissons et asthénie ; un traitement de quelques jours par Amphocylline et Pénicilline est suivi d'une amélioration passagère, mais la fièvre reprend quelques jours plus tard, tandis qu'apparaît un placard érythémateux au dos du pied gauche ; néanmoins, les hémocultures restent négatives et le diagnostic d'endocardite bactérienne ne peut être affirmé.

La fièvre persiste malgré un traitement par Pénicilline (30 millions d'unités par jour) et Streptomycine (2 grammes par jour) du 25 au 29 Septembre ; Monsieur B... est alors transféré, le 30 Septembre 1968, dans le Service du Professeur BASTIN à l'Hôpital Claude Bernard. Après arrêt de tout traitement antibiotique, plusieurs hémocultures permettent d'isoler un staphylocoque pathogène, affirmant ainsi le diagnostic d'endocardite d'Osler.

A cette époque, la fonction rénale est normale : l'urée sanguine est à 0,25 gramme par litre, le débit des hématies et des leucocytes urinaires

est normal. Il n'y a pas de protéinurie.

L'évolution de cette maladie d'Osler va être marquée tout d'abord par des complications cardio-vasculaires :

1)- des accidents thrombo-emboliques artériels périphériques, en particulier trois épisodes évoquant une thrombose systémique du membre inférieur droit avec ischémie du gros orteil droit et abolition des pouls périphériques, d'autre part deux accès dyspnéiques évoquant une migration pulmonaire. Il n'a cependant jamais été noté aucun signe pouvant faire soupçonner un infarctus rénal d'un certain volume, en particulier aucune hématurie macroscopique ni même microscopique.

2)- une insuffisance cardiaque progressivement développée, qui a nécessité la prescription de digitaliques et de diurétiques, tandis que, parallèlement, était observée une oligurie évoluant entre 500 et 700 ml par 24 heures.

D'autre part, une résistance initiale aux antibiotiques conduira à utiliser successivement trois antibiotiques, avant d'obtenir une apyrexie stable.

Le traitement antibiotique est en effet entrepris le 5 Octobre 1968 et comportera successivement :

- du 5 Octobre au 15 Octobre : Pyostacine, 3 grammes par 24 heures, et Gentamycine, 120 mg par 24 heures.

Ce traitement n'aura aucune efficacité sur la courbe thermique.

- du 16 au 18 Octobre : Rifampycine, 1800 mg par 24 heures. La survenue d'un ictère au 3^{me} jour du traitement obligera à l'abandonner.

- du 22 au 31 Octobre : CEPHALORIDINE, 6 grammes par 24 heures, par voie intramusculaire, soit une dose totale de 60 grammes en 10 jours.

L'apyrexie est obtenue le 30 Octobre, mais une anurie s'installe le 31 Octobre ; cette anurie apparaît brutalement sans aucun signe d'accompagnement, en particulier ni douleurs lombaires, ni hématurie, ni modification tensionnelle.

La CEPHALORIDINE est arrêtée aussitôt et sera remplacée, quelques jours plus tard, par la Céphalotine et le Chloramphénicol.

Sur le plan rénal, on notait déjà, depuis le début d'Octobre, une oligurie, la diurèse étant de 500 à 700 ml par 24 heures, mais cette oligurie était très certainement liée à la défaillance cardiaque, car le taux de l'urée sanguine était normal le 7 Octobre (0,35 g par litre), normal encore le 15 Octobre (0,45g par litre), et aucun signe fonctionnel n'avait été noté avant l'installation de l'anurie. La concentration uréique urinaire, au cours de cette période, n'est pas connue.

Le 2 Novembre, l'examen cytologique des quelques centimètres cubes d'urine émise révèle la présence de cylindres granuleux et de nombreuses cellules granuleuses ; l'uroculture est négative.

La persistance de l'anurie et l'élévation de l'urée sanguine qui atteint 0,90 g par litre le 1er Novembre, conduisent à transférer le malade, le 4 Novembre 1968, à la Clinique Néphrologique de l'Hôpital Necker (Service du Professeur J. HANBURGER). Une anurie totale persistera pendant 13 jours et nécessitera deux épurations extra-rénales.

Des complications cardiaques surviennent alors et seront responsables de la mort du malade. Le 8 Novembre, se produit un premier arrêt cardiaque, réversible par massage cardiaque externe, et lié probablement à une nécrose myocardique, comme en témoignent les troubles de la repolarisation à l'électrocardiogramme et le taux des transaminases très élevé. Le 12 Novembre, survient un deuxième arrêt cardiaque, cette fois irréversible.

L'examen anatomique a montré :

- Un gros coeur pesant 950 grammes : l'orifice aortique est sténosé ; il existe des végétations sur la valve antéro-droite, une double perforation de la valve antéro-gauche, quelques végétations sur la valve postérieure.

Sous la valve pulmonaire postéro-gauche, se trouve un vaste foyer nécrotique et abcédé.

Le ventricule gauche est très hypertrophié et présente une ischémie sous-endocardique très étendue.

- Un infarctus pulmonaire du lobe inférieur droit.

- Des infarctus blancs du foie et de la rate.

LES REINS :

Macroscopie :

Les reins sont gros ; on note, à la surface de chaque rein, trois ou quatre infarctus blancs de petite taille. A la section, la corticale est pâle, la médullaire est normale.

Histologie :

Les glomérules sont normaux ; on note seulement que les espaces urinaires contiennent des squellettes cellulaires remolis de granulations acidophiles.

Les vaisseaux : les veines et les capillaires sont normaux. Les artères afférentes et efférentes sont normales. Il existe de petites lésions d'endarterite sur les artères de plus gros calibre.

Les tubes : Il existe une atrophie épithéliale diffuse des tubes contournés ; les cellules ont leur chromophilie normale et, très souvent, dans les tubes contournés proximaux, la bordure en brosse est bien visible. Les mitoses sont exceptionnelles, mais on note un assez grand nombre de cellules binucléées. Les lumières tubulaires, dans la corticale, contiennent rarement des cylindres hyalins ; en règle, elles sont encombrées des mêmes produits de cytolyse que

ceux trouvés dans les espaces urinaires. Les vitrées tubulaires sont normales.

Le tissu interstitiel est le siège d'un oedème diffus, modéré, à renforcement focal, avec quelques foyers de cellules rondes.

En résumé, il s'agit d'un homme de 47 ans, atteint d'une endocardite d'Osler, qui a présenté brutalement, après un traitement de 10 jours par la CEPHALORIDINE, à la dose de 6 grammes par jour, une insuffisance rénale aiguë anurique.

Malgré l'amélioration du pronostic rénal immédiat, grâce à l'épuration extra-rénale, le décès devait survenir au 12^{me} jour de l'anurie, par suite d'une ischémie sous-endocardique étendue.

L'examen histologique des reins a révélé l'existence d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë à la phase de réparation.

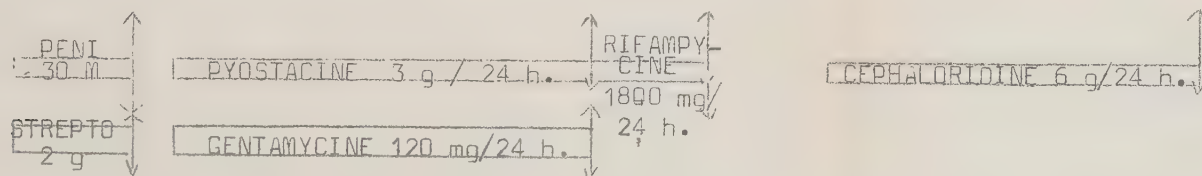
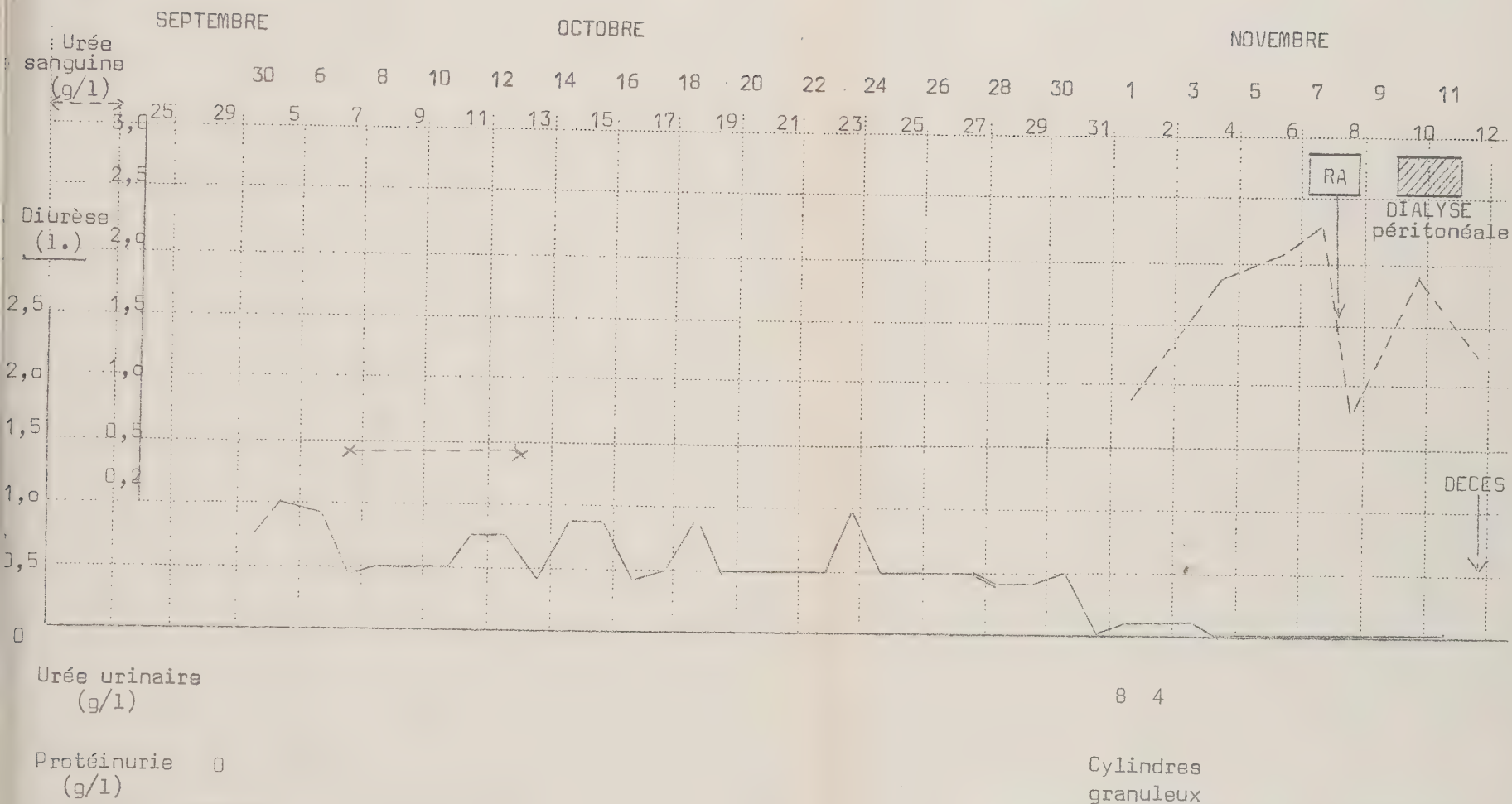
o o

Discussion

Il apparaît, dans cette troisième observation comme dans les deux précédentes, que l'insuffisance rénale aiguë anurique, apparue chez Monsieur B..., doit être rattachée à la prise de CEPHALORIDINE.

En effet :

1°- Monsieur B... n'avait aucun antécédent rénal : la fonction rénale était normale avant le début du traitement avec une urée sanguine à 0,45 g par litre. Certes, une oligurie permanente existait déjà, mais elle est imputable aux conditions hémodynamiques imposées au rein, par une insuffisance cardiaque globale existant depuis un mois ; celle-ci a



Monsieur B... : Insuffisance rénale aiguë anurique

certainement contribué à réduire l'excrétion urinaire de l'antibiotique et, par suite, à majorer ses effets toxiques, mais elle ne saurait rendre compte à elle seule de la néphropathie aiguë.

2°- L'examen histologique des reins a montré l'existence de lésions de néphropathie tubulo-interstitielle ; il n'existait pas d'altérations visibles des glomérules.

3°- Aucune autre cause ne peut être retrouvée à l'origine de cette néphropathie :

La responsabilité des antibiotiques initialement employés et notamment de la Gentamycine ne peut être retenue ; en effet, comme il a déjà été noté, la fonction rénale était normale avant le début du traitement par la CEPHALORIDINE, et l'administration de Gentamycine pendant 10 jours à la dose de 120 mg par jour n'a en rien modifié l'urée sanguine initialement normale.

La responsabilité d'infarctus rénaux, liés à l'endocardite d'Osler, peut aussi être écartée, car les infarctus constatés sur les reins étaient de petite taille, d'aspect ancien, et ne pouvaient en aucun cas expliquer une insuffisance rénale anurique. Les vaisseaux rénaux étaient normalement perméables.

De nombreuses observations publiées dans la littérature depuis 1965 viennent confirmer la néphrotoxicité possible de la CEPHALORIDINE, à fortes doses.

= HINMAN et WOLINSKY (17) rapportent le cas d'un homme de 53 ans dont la fonction rénale était normale et qui fut traité pour une pneumopathie à Klebsiella, par la CEPHALORIDINE. Ce malade, après échec d'un traitement par Pénicilline, Chloramphénicol et Streptomycine, reçut de la CEPHALORIDINE à doses croissantes, de la façon suivante :

- le 1er jour : 2 grammes par voie intramusculaire ;

- le 2me jour : 4 grammes par voie intramusculaire ; il avait alors une urée sanguine à 0,26 g par litre ;

- les 7 jours suivants : il reçut 8 grammes par jour par voie intra-veineuse ;

- puis, les 5 jours suivants, 12 grammes par jour par voie intra-veineuse. L'urée est alors retrouvée à 0,62 g par litre ; la diurèse était conservée, mais il existait une cylindrurie et une albuminurie.

En raison de l'apparition de vomissements importants, la CEPHALORIDINE fut remplacée par la Colimycine à la dose de 50 mg pendant 2 jours, puis 25 mg pendant 5 jours. 7 jours après l'arrêt de la CEPHALORIDINE, l'urée sanguine atteignait 1,20 g par litre. Le malade devait décéder brusquement par suite d'un trouble du rythme cardiaque, en rapport avec une hyperkaliémie.

L'examen histologique des reins montrait une nécrose tubulaire en voie de régénération avec une réaction inflammatoire légère et un oedème interstitiel.

Les auteurs concluent que la responsabilité de cette néphropathie est imputable à la CEPHALORIDINE, donnée antérieurement aux doses de 4, 8 et 12 grammes par 24 heures.

= KAPLAN, REISBERG et WEINSTEIN (22) ont étudié 76 malades traités par la CEPHALORIDINE à des doses variables. Pour la plupart d'entre eux qui reçurent la CEPHALORIDINE à des doses inférieures à 8 grammes par jour, il n'y eut pas de répercussion rénale, hormis l'apparition d'une protéinurie qui a été notée deux fois.

Mais, parmi les 7 malades qui reçurent des doses de 12 grammes par jour, 3 malades eurent une protéinurie avec cylindrurie et hématurie, et un autre développa une anémie hémolytique avec insuffisance rénale aiguë. Il s'agissait d'un homme de 49 ans, hospitalisé pour un abcès pulmonaire à Actinomyces Bovis et dont la fonction rénale était normale avant traitement (absence de protéinurie et créatinine sanguine à 9 mg par litre).

Après un traitement initial par 30 millions de Pénicilline intra-veineuse, arrêté en raison d'une éruption morbilliforme, ce malade fut soumis à la CEPHALORIDINE, par voie intra-veineuse, à la dose de 12 grammes par jour pendant 20 jours, puis à doses dégressives pendant 3 jours, soit au total 226 grammes en 23 jours.

Au deuxième jour de cette thérapeutique, devaient apparaître des signes d'anémie hémolytique avec un hématocrite à 28 % et une hémoglobine plasmatique à 40 mg par litre ; le test de Coombs était négatif. Au 13^{me} jour, le test de Coombs devenait positif et l'hémoglobine plasmatique montait à 160 mg par litre, tandis qu'apparaissait une protéinurie.

L'urée sanguine et la créatinine devaient rester normales jusqu'au 22^{me} jour, date à laquelle apparaissait une oligo-anurie s'accompagnant d'une

élévation de l'urée sanguine à 0,80 g par litre et de la créatinine à 70 mg par litre.

La concentration plasmatique de CEPHALORIDINE atteignait 205 microgrammes par millilitre. Le traitement fut arrêté et une dialyse péritonéale mise en route. La diurèse devait reprendre progressivement par la suite, mais le malade devait décéder d'un infarctus du myocarde. L'examen histologique des reins n'a pas pu être fait.

Les auteurs concluent qu'il est impossible de déterminer avec exactitude, dans cette observation, le mécanisme exact d'apparition de l'anémie hémolytique, mais l'atteinte rénale développée chez ce malade leur apparaît bien être le résultat de l'accumulation de cet antibiotique jusqu'au 23^{me} jour de l'évolution, date à laquelle il avait reçu 226 grammes de CEPHALORIDINE, et où l'insuffisance rénale s'installait. Le taux de CEPHALORIDINE plasmatique atteignait alors 205 microgrammes par millilitre, soit 10 fois le taux produit par une injection intramusculaire de 500 mg.

= JANBON et BERTRAND (19) signalent le cas de 4 malades traités pour des staphylococcies graves par la CEPHALORIDINE et qui présentèrent une insuffisance rénale marquée par une élévation de l'urée sanguine, un effondrement de l'urée urinaire, une protéinurie, une cylindrurie et, pour 3 d'entre eux, une anurie.

En ce qui concerne le premier malade, âgé de 29 ans, atteint d'endocardite d'Oaler et traité par 12 grammes par jour de CEPHALORIDINE par voie intraveineuse pendant 8 jours, la responsabilité de la CEPHALORIDINE peut être discutable, car l'insuffisance rénale est apparue en pleine évolution de l'endocardite et après un traitement mixte de CEPHALORIDINE et de Kanamycine.

Pour les 2 malades suivants, respectivement

âgés de 34 ans et 40 ans, également atteints d'endocardite d'Osler, il est logique de suspecter très fortement la néphro-toxicité de la CEPHALORIDINE, car l'insuffisance rénale est apparue après des doses de 8 grammes par 24 heures pendant 38 jours, pour l'un, et 6 grammes par 24 heures pendant 35 jours, pour l'autre, à un stade où l'endocardite semblait guérie et en l'absence de toute autre thérapeutique néphrotoxique.

Enfin, la responsabilité de la CEPHALORIDINE doit être retenue pour le 4^{me} malade, âgé de 79 ans, indemne de toute atteinte rénale antérieure, et qui a été traité pour un abcès du poumon, uniquement par la CEPHALORIDINE à la dose de 6 grammes par jour par voie intra-musculaire, pendant 25 jours.

= LANDES, CORMICK, GRAHAM et MELNICK (24) ont étudié 364 malades traités par la CEPHALORIDINE parmi lesquels ils ont noté trois fois l'apparition d'une insuffisance rénale :

- La première fois, il s'agit d'un homme de 67 ans qui reçut, après une résection vésicale et une urétéro-néocystostomie, 6 grammes par jour de CEPHALORIDINE pendant 5 jours, soit 30 grammes au total. Au 6^{me} jour, apparut une anurie qui dura 13 jours et qui nécessita 3 épurations extra-rénales par dialyse péritonéale. La diurèse reprit progressivement au 14^{me} jour, avec retour à la normale de la fonction rénale au bout d'un mois.

- La deuxième observation est celle d'une femme de 72 ans qui subit une urétéro-lithotomie pour lithiasse urétérale et qui présenta une oligurie, puis une anurie, après 10 jours de traitement par la CEPHALORIDINE à la dose de 4 grammes par jour, soit un total de 40 grammes. L'examen histologique des reins révéla l'existence d'une nécrose tubulaire aiguë bilatérale.

- La troisième observation, enfin, est celle

d'un homme de 85 ans, atteint d'une urétéro-hydronéphrose secondaire à un adénome prostatique. Chez ce malade, la pose d'une sonde vésicale avait entraîné la baisse de l'urée sanguine de 1,86 g/l à 1,16 g/l, en 48 heures. Un traitement par la CEPHALORIDINE, à la dose de 4 grammes par jour, pendant 2 jours $\frac{1}{2}$, soit 10 grammes au total, fut suivi de l'apparition d'une oligurie et d'une élévation de l'urée sanguine à 1,86 g/l. 15 heures après l'arrêt de la CEPHALORIDINE, le taux plasmatique de l'antibiotique était de 253 microgrammes par millilitre.

Dans ce cas, la majoration brutale de l'atteinte rénale après de faibles doses de CEPHALORIDINE est probablement liée à la concentration massive de l'antibiotique au niveau du rein, celle-ci étant la conséquence de l'insuffisance rénale préalable.

= BALLINGALL et TURPIE (4) décrivent une anurie survenue après traitement par la CEPHALORIDINE, chez une jeune fille de 18 ans, indemne de toute atteinte rénale antérieure.

Cette jeune fille, en effet, en raison d'une septicémie à staphylocoques résistants à la Pénicilline, reçut, pendant une durée qui n'est pas précisée :

- 6 grammes de CEPHALORIDINE par jour par voie intraveineuse,
- 6 grammes de Cloxacilline par jour par voie intramusculaire,
- 2 grammes d'acide fusidique par voie orale.

On vit apparaître alors une protéinurie et une cylindrurie. L'antibiothérapie fut réduite à :

- 6 grammes de CEPHALORIDINE par voie intramusculaire,
- 2 grammes d'acide fusidique par voie orale,
- 5 jours plus tard, apparurent une amaurose et une insuffisance rénale aiguë avec oligurie, puis anurie pendant 10 jours. La malade subit des épurations extra-rénales par dialyse péritonéale et la guérison fut complète par la suite ; 3 mois plus tard, en

effet, l'urée sanguine était normale et il n'y avait ni cylindres ni protéines dans les urines.

Les auteurs concluent que l'atteinte rénale est sans doute liée à la thérapeutique par la CEPHALORIDINE ; ils soulignent en outre la nécessité de réduire les doses d'antibiotiques dès que possible.

= GALBRAITH (13), dans une étude portant sur 176 traitements par la CEPHALORIDINE, note deux fois l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë et en déduit que la CEPHALORIDINE peut, dans certaines circonstances, avoir une toxicité rénale.

- La première fois, il s'agissait d'une femme de 63 ans qui reçut, pour une cholécystite, 4 grammes de CEPHALORIDINE par jour, par voie intra-musculaire. Au 3^{me} jour du traitement, l'urée sanguine qui était auparavant à 0,28 g/l passait à 0,70 g/l, et une oligurie s'installait. Au 6^{me} jour du traitement, l'urée était à 3,68 g/l et la malade décédait au 7^{me} jour, après avoir reçu 28 grammes de CEPHALORIDINE en 7 jours.

L'examen histologique des reins devait montrer un aspect de néphrite tubulaire aiguë en voie de régénération.

- La deuxième observation est celle d'un homme de 54 ans, hospitalisé pour un ulcère duodénal. A l'entrée, sa fonction rénale était normale avec une urée sanguine à 0,41 g/l et une protéinurie nulle. Ce malade subit une vagotomie avec pylorotomie, intervention qui fut suivie de multiples complications : collapsus, pneumopathie à pneumocoques, péritonite à staphylocoques. Il fut traité par la CEPHALORIDINE à la dose de 4 grammes par jour par voie intra-musculaire.

Au 7^{me} jour du traitement, après avoir reçu 24 grammes de CEPHALORIDINE, apparaissaient une protéinurie et une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique qui amenait le taux d'urée sanguine à 4,32 g/l au 14^{me} jour.

Une épuration extra-rénale fut nécessaire.
Le malade devait guérir totalement.

= STEIGBIGEL (35) a utilisé la CEPHALORIDINE pour traiter des infections bactériennes 136 fois et a noté 7 fois l'apparition d'une insuffisance rénale.

Cinq de ces malades étaient atteints d'affections susceptibles d'entraîner par elles-mêmes une atteinte rénale, mais dans deux cas la toxicité rénale de la CEPHALORIDINE était la seule cause possible de l'insuffisance rénale.

- Le premier cas est celui d'une femme de 77 ans qui reçut de la CEPHALORIDINE pour une ostéomyélite. Avant le début du traitement, elle avait une urée sanguine à 0,40 g/l, une créatinine plasmatique à 10 mg/l ; ni protéinurie, ni pyurie.

Elle reçut :

- . une première cure de 173 grammes de CEPHALORIDINE en 37 jours, par voie intra-musculaire;

Après 8 jours d'arrêt :

- . une deuxième cure de 75 grammes en 13 jours, par voie intra-veineuse.

Puis, après deux semaines d'arrêt :

- . une troisième cure de 189 grammes en 21 jours, par voie intra-veineuse.

Au 20^{me} jour de cette troisième cure, elle présenta des nausées, des vomissements et devint oligurique. La créatinine plasmatique s'éleva à 48 mg par litre, puis à 72 mg par litre. La CEPHALORIDINE fut arrêtée, mais le taux de CEPHALORIDINE, 7 heures $\frac{1}{2}$ après la dernière injection, était encore de 1.500 microgrammes par millilitre, et 52 heures plus tard de 40 microgrammes par millilitre.

Dans cette observation, l'accumulation de l'antibiotique est manifeste.

- Le deuxième cas est celui d'une femme de 40 ans, hospitalisée pour une pleurésie tuberculeuse

et une infection urinaire.

Elle reçut 2 grammes de CEPHALORIDINE pendant 14 jours ; sa créatinine plasmatique passa de 10 à 60 mg par litre et il apparut dans les urines, qui étaient par ailleurs devenues stériles, une cylindrurie, une protéinurie et une hématurie microscopique.

Tout rentra dans l'ordre après l'arrêt du traitement.

= ERICSSON (25) signale une insuffisance rénale sévère, mais transitoire, chez une femme de 55 ans atteinte de pyélonéphrite chronique.

Cette malade reçut 4 grammes de CEPHALORIDINE, par voie intra-musculaire, pendant 20 jours, soit 80 grammes au total.

Initialement, sa créatinine plasmatique était de 11 mg par litre, avec une clearance à 37 ml par minute et une urée sanguine à 0,24 g/l.

Au 20^{me} jour du traitement, la créatinine plasmatique était à 66 mg, puis s'élevait à 108 mg ; la clearance de la créatinine tombait à 2 ml par minute et l'urée sanguine montait à 1,08 g.

2 mois $\frac{1}{2}$ plus tard, la créatinine était revenue à un taux de 14 mg par litre.

= KABINS et COHEN (21) donnent un exemple d'aggravation rapide d'une insuffisance rénale antérieure, par la CEPHALORIDINE, chez un malade qui reçut, à la phase de convalescence d'une nécrose tubulaire aiguë, 8 grammes de CEPHALORIDINE par jour, alors que sa clearance de la créatinine était de 21 ml par minute/1,73 m².

Entre le 3^{me} et le 6^{me} jour du traitement, sa diurèse déclina de façon franche et la clearance de la créatinine tomba au-dessous de 2 ml/mn.

Au 6^{me} jour du traitement, soit après 48 gram-

mes de CEPHALORIDINE, le traitement fut arrêté, mais une azotémie sévère persista, et le malade décéda un mois plus tard. A l'examen histologique des reins, on trouvait une nécrose tubulaire aiguë.

D'autres auteurs, enfin, signalent l'apparition d'altérations rénales diverses, sans insuffisance rénale, après traitement par la CEPHALORIDINE :

LINSELL, PINES et HAYDEN (25) constatent, chez des malades recevant 6 grammes de CEPHALORIDINE par jour, l'existence d'une cylindrurie importante pendant la durée du traitement, et retour à la normale à l'arrêt de l'antibiotique.

PINES et RAAFAT (29), également, ont noté un certain nombre de fois, après quelques jours de traitement par la CEPHALORIDINE, à la dose de 6 grammes par jour, l'apparition de cylindres hyalins et granuleux dans les urines, avec parfois une albuminurie et une hématurie microscopique, sans signe d'insuffisance rénale.

Dans le tableau ci-joint, sont regroupés les caractères cliniques, biologiques et anatomiques des accidents d'insuffisance rénale aiguë imputables à la CEPHALORIDINE, provenant des 15 observations suffisamment détaillées publiées dans la littérature, auxquelles s'ajoutent nos trois observations personnelles.

AUTEURS	AGE	SEXE	Affections ayant motivé l'administration de CEPHALORIDINE	Etat rénal antérieur
KABINS 1965 (20)	?	?	Néphrite tubulaire aiguë à la phase de reprise de diurèse	Clearance de la créatinine : 21 ml/mn
HINMAN 1967 (17)	53	M	Pneumopathie aiguë à Klebsiella	Urée sanguine : 0,32 g/l
LANDES 1967 (24)	67	M	Urétéro-néo-cystotomie	?
	72	F	Urétéro-lithotomie	?
	85	M	Adénome prostatique	Urée sanguine : 1,16 g/l
BALLINGALL 1967 (4)	18	F	Sepsicémie à staphylocoques	Rein normal
GALBRAITH 1967 (13)	63	F	Cholécystite aiguë	Urée sanguine : 0,70 g/l
	54	M	Péritonite post-opératoire	Urée sanguine : 0,41 g/l
ERICSSON 1967 (in 25)	55	F	Pyélonéphrite chronique	Clearance de la créatinine : 37 ml/mn
KAPLAN 1968 (22)	49	M	Pneumopathie à actinomyces bovis	Créatinine sanguine : 9 mg/l
STEIGBIGEL 1968 (35)	77	F	Ostéomyélite	Créatinine sanguine : 10 mg/l
JANBON 1968 (19)	29	?	Endocardite d'Osler	?
	34	?	" "	?
	40	?	" "	?
	79	?	Abscès du poumon	Normal
Observations personnelles	76	M	Spondylo-discite	Urée sanguine : 0,20 g/l
	66	M	Endocardite d'Osler	Urée sanguine : 0,28 g/l
	49	M	Endocardite d'Osler	Urée sanguine : 0,45 g/l

DUREE TOTALE ET DUREE DU TRAITEMENT	INSUFFISANCE		RENALE
	Caractères cliniques	Evolution	Lésions histologiques
48 g en 6 jours	Aggravation de l'insuffisance rénale antér.	Décès	Néphrite tubulaire aiguë
122 g en 14 j en 2 cures	Insuffis. rénale aiguë à diurèse conservée	Décès	Néphrite tubulaire aiguë
30 g en 5 j. 40 g en 10 j. 10 g en 2,5 j.	Anurie de 13 jours Anurie Oligo-anurie	Guérison Décès ?	- Néphr. tub. aiguë -
6 g/24 h. (durée ?) puis 30 g en 5 jours	Protéinurie, cylindrurie puis anurie de 10 j.	Guérison	-
28 g en 7 j.	Anurie	Décès	Néphrite tubulaire aiguë
28 g en 7 j.	Anurie de 11 j.	Guérison	-
80 g en 20 j.	Aggravation de l'insuffisance rénale antér.	Retour à l'état rénal ant.	-
226 g en 23 jours	Protéinurie, puis anurie	Décès	-
173 g en 37 j 75 g en 13 j 189 g en 31 j	Oligo-anurie	Décès	-
96 g en 8 j 304 g en 38 j 210 g en 35 j 150 g en 25 j	1 élévation de l'urée sanguine 3 anuries	2 guérisons 2 décès	Néphrite tubulaire aiguë (2 cas)
138 g en 23 j 164 g en 41 j 60 g en 25 j	Oligo-anurie de 11 jours Oligo-anurie de 17 jours Anurie de 13 jours	Guérison Décès Décès	- Néph. tubulo-inters. & glom. segmentaire Néph. tubulo-inters.

Toutes ces publications, auxquelles s'ajoutent les trois observations que nous avons rapportées ci-dessus, permettent de dégager les caractères généraux des accidents rénaux imputables à la CEPHALORIDINE.

1°)- La néphrotoxicité de la CEPHALORIDINE s'est manifestée le plus souvent par une insuffisance rénale aiguë anurique ou oligo-anurique, qui a débuté brutalement ou qui a été précédée pendant quelques jours d'une protéinurie ou d'une cylindrurie ; la durée de l'anurie a varié de 7 à 13 jours et a nécessité plusieurs fois une épuration extra-rénale par rein artificiel ou dialyse péritonéale.

Dans la moitié des cas, la mort est survenue du fait de complications imputables à la maladie primitive ; dans les autres cas, une guérison totale a pu être obtenue, avec retour à une fonction rénale normale.

Les autres signes d'altération rénale, sans insuffisance rénale, les plus fréquemment observés, ont été l'apparition d'une protéinurie, d'une cylindrurie, parfois d'une hématurie microscopique ; ces signes ont régressé et disparu à l'arrêt du traitement.

2°)- Les doses de CEPHALORIDINE utilisées étaient élevées, dépassant 4 grammes par 24 heures et variant le plus souvent entre 6 et 12 grammes par 24 heures.

La voie d'introduction a été en général intra-musculaire, plus rarement la perfusion intra-veineuse continue ou l'injection intra-veineuse discontinue.

Les doses totales de CEPHALORIDINE reçues avant le début des signes d'altération rénale, chez les sujets indemnes d'atteinte rénale antérieure, ont varié de 28 grammes en 7 jours pour la dose la plus faible (13), à 304 grammes en 38 jours pour la dose la plus élevée (19).

3°)- Les affections qui ont motivé l'administration de CEPHALORIDINE et qui ont été suivies d'insuffisance rénale sont très diverses. On retrouve cependant avec une grande fréquence l'endocardite d'Osler. La relative fréquence des accidents néphrotoxiques de la CEPHALORIDINE, chez les malades atteints d'endocardite d'Osler, peut s'expliquer, d'une part par la longueur habituelle du traitement et les posologies élevées que nécessite cette affection, d'autre part, dans certains cas par l'altération de l'hémodynamique rénale, fréquemment observée dans l'endocardite et qui peut contribuer à l'accumulation de l'antibiotique.

4°)- Le sexe ne semble pas avoir une influence sur la néphrotoxicité potentielle de la CEPHALORIDINE : dans les observations citées, les malades se répartissent également entre les deux sexes.

L'âge des malades s'échelonne entre 18 et 85 ans ; l'atteinte rénale, après traitement par la CEPHALORIDINE, semble plus fréquente chez les malades plus âgés, en particulier chez ceux ayant dépassé 70 ans ; mais l'absence de renseignements sur le nombre de traitements dans les tranches d'âge considérées interdit toute étude statistique.

Moins de 30 ans	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans	60-69 ans	Plus de 70 ans
2 cas	1 cas	3 cas	3 cas	3 cas	5 cas

5°)- Les altérations rénales sont survenues, dans la majorité des cas, chez des malades dont la fonction rénale était normale avant le début du traitement.

Deux fois cependant, il existait une insuffisance rénale préalable qui s'est aggravée de façon rapide et franche après des doses faibles de CEPHALO-

RIDINE, soit 10 grammes en 2 jours et demi, une fois, et 48 grammes en 6 jours, une autre fois.

6°)- L'examen histologique des reins, chaque fois qu'il a pu être fait, a montré constamment des lésions de néphrite tubulo-interstitielle aiguë.

NÉPHROTOXICITÉ EXPÉRIMENTALE DE LA CEPHALORIDINE

Un certain nombre d'expériences, tant de néphrotoxicité aiguë que de néphrotoxicité chronique, ont été tentées avec la CEPHALORIDINE, chez l'animal : elles font apparaître la même symptomatologie que celle retrouvée chez l'homme et produisent les mêmes lésions histologiques, avec cependant d'importantes variations selon les espèces.

o o

NÉPHROTOXICITÉ AIGÜE

= FLEMMING et JAFFE (1) injectent à des lapins une dose unique de 200 mg/kg de CEPHALORIDINE : une protéinurie et une cylindrurie apparaissent dès la 24^{me} heure et disparaissent en quelques jours.

Chez les animaux sacrifiés à la 8^{me} heure, la microscopie électronique montre déjà des altérations tubulaires et, à la 48^{me} heure, la microscopie optique met en évidence une nécrose de l'épithélium tubulaire, localisée aux tubes proximaux et aux branches descendantes de l'anse de Henlé.

Des altérations biologiques persistent chez une partie des animaux, au 37^{me} jour, malgré la disparition de la protéinurie.

= WELLS (38) obtient constamment des lésions de nécrose tubulaire rénale chez la souris et le rat auxquels il injecte une dose unique de 2,5 g/kg par

voie sous-cutanée.

Chez le lapin qui est plus sensible, il obtient le même résultat après une dose unique de 200 mg/kg.

= CHILD (6) observe des lésions de nécrose tubulaire proximale après injection d'une dose unique de CEPHALORIDINE, avec une sensibilité décroissante des espèces suivantes :

- 1°- Lapin
- 2°- Singe
- 3°- Souris
- 4°- Poule.

= J.P. CURRIE (9) note la dose qui fait apparaître des altérations rénales chez 50 % des animaux, en 48 heures, et qu'il appelle N.D. 50 (dose néphrotoxique 50).

Espèces	Voie	Sexe	N.D. 50 (g/kilo)
SOURIS	S. C.	M	3,1
		F	0,6
	I. V.	M	1,6
		F	1,2
RAT	S. C.	M	1,04
		F	1,40
PORC	S. C.	M	0,4
		F	0,7
SINGE	I. M.	M	0,3
		F	0,3
LAPIN	I. M.	M	0,14
		F	0,09

On retrouve la même échelle de sensibilité selon les espèces que celle admise par CHILD, avec, de plus, quelques différences selon le sexe.

= ATKINSON (2) étudie la néphrotoxicité de la CEPHALORIDINE sur 7 espèces animales, chez lesquelles la dose léthale 50 de CEPHALORIDINE a été déterminée. Cet auteur constate que la léthalité tient de manière quasi exclusive aux lésions rénales provoquées par l'antibiotique et que, d'autre part, il existe une relation dose-effet, la fréquence et le degré de nécrose tubulaire étant proportionnels au logarithme de la dose de CEPHALORIDINE injectée.

ATKINSON (2) détermine également la Dose Néphrotoxique (N.D. 50) et son étude fait ressortir la même différence de sensibilité entre les espèces, le lapin et le singe étant les plus sensibles.

ATKINSON (2) fait enfin une intéressante observation du déroulement des lésions histologiques. Il note que la première altération histologique rénale apparaît 12 à 14 heures après l'injection, au moment où le tubule contourné proximal est devenu nettement dilaté ; la bordure en brosse est plus mince qu'à l'habitude et beaucoup de cellules ont des noyaux pyknotiques.

Au bout de 18 heures, beaucoup des tubules contournés proximaux sont nécrotiques, les cellules épithéliales étant remplacées par des débris granuleux.

L'aspect histologique est le même 48 heures plus tard ; mais au bout de 4 jours, la nécrose a été remplacée par une régénération cellulaire qui est totale après 8 jours.

L'auteur ne trouve aucune altération au niveau des tubes contournés distaux, de l'anse de Henlé, des tubes collecteurs ou des glomérules.

NEPHROTOXICITE CHRONIQUE

= FLEMING (11) voit apparaître, chez des lapins recevant 200 mg par kilo pendant 9 jours, une protéinurie, une cylindrurie, une oligurie et une élévation de l'urée sanguine avec insuffisance rénale entraînant la mort pour quelques-uns d'entre eux.

= WELLS (38) n'a trouvé aucune lésion histologique au niveau des reins de rats recevant une dose de 100 à 500 mg/kilo de CEPHALORIDINE par jour pendant 149 jours, de même que chez des chiens recevant 50 à 200 mg/kilo par jour pendant 91 jours.

Par contre, après avoir soumis 5 lapins à des doses de 200 mg/kilo par jour pendant 91 jours, il constate que tous, les 4 premiers morts au 13^{me} jour et le 5^{me} sacrifié au 30^{me} jour, avaient des lésions de nécrose tubulaire.

= ATKINSON (2), enfin, étudie l'effet de doses modérées de CEPHALORIDINE sur différentes espèces.

Chez le lapin, notamment, l'espèce la plus sensible lors des expériences de toxicité aiguë, il constate que pour des doses de 15, 30 ou 45 mg/kilo par jour, répétées pendant 50 jours, il n'apparaît aucune atteinte rénale.

Cependant, il est à remarquer que la dose de 45 mg/kg, pour laquelle il n'apparaît aucune atteinte rénale chez le lapin, est très proche de la Dose Néphrotoxique 50 qui est de 100 mg/kg chez ce même animal.

Il n'existe donc qu'une faible marge entre la dose non néphrotoxique et la dose potentiellement néphrotoxique.

Au total, les expériences de néphrotoxicité aiguë et chronique de la CEPHALORIDINE chez les animaux sensibles, les lapins et les singes, viennent confirmer les faits déjà rapportés dans les observa-

tions cliniques :

1°- Les signes d'altérations rénales, apparaissant après des doses croissantes de CEPHALORIDINE, sont d'abord une protéinurie et une cylindrurie, puis une oligurie avec insuffisance rénale.

2°- Les lésions histologiques constatées par tous les auteurs sont des lésions de nécrose tubulaire des tubes contournés proximaux.

NEPHROTOXICITÉ COMPARÉE DE LA CEPHALORIDINE ET DE LA CEPHALOTINE

Il est intéressant de noter que la Céphalotine, antibiotique semi-synthétique, très voisin de la CEPHALORIDINE, et dérivé également de l'acide 7 amino céphalosporanique, ne semble pas présenter la même néphrotoxicité.

En effet, il n'est rapporté, dans la littérature médicale, aucune observation d'altération rénale survenue après traitement par la Céphalotine.

D'autre part, diverses expériences de néphrotoxicité comparée entre la CEPHALORIDINE et la Céphalotine témoignent de la faible néphrotoxicité potentielle de ce dernier antibiotique.

= PERKINS et APICELLA (27), notamment, injectent à des lapins des doses de 50 à 500 mg/kilo par jour de CEPHALORIDINE et de Céphalotine, et constatent les faits suivants :

Aux doses de 50 à 100 mg/kilo, ni la CEPHALORIDINE, ni la Céphalotine ne suscitent d'anomalies rénales chez le lapin. Par contre, à la dose de 200 mg/kilo, la CEPHALORIDINE fait apparaître une protéinurie et une baisse de la clearance de la créatinine et, pour des doses plus fortes, provoque une altération de la fonction rénale constamment mortelle. L'examen histologique des reins des animaux sacrifiés montre la présence d'une nécrose des tubes contournés proximaux, des branches descendantes de l'anse

de Henlé, ainsi que la présence constante de cylindres hyalins dans les lumières tubulaires.

La Céphalotine, au contraire, injectée à la dose de 200 à 500 mg/kilo, n'entraîne aucune altération fonctionnelle rénale et l'examen histologique montre seulement une minime vacuolisation des tubes contournés proximaux.

= KUNIN (23) met en évidence des différences importantes en ce qui concerne la durée de demi-vie des deux antibiotiques chez le sujet normal et surtout chez l'insuffisant rénal.

	$\frac{1}{2}$ vie Céphalotine	$\frac{1}{2}$ vie CEPHALORIDINE
Sujet normal	0,5 à 0,8 H	1,5 H
Insuffisant rénal	2,9 H	20 H

Cette différence s'explique par le fait que la Céphalotine est éliminée par le rein, mais aussi inactivée par le foie. L'insuffisance rénale n'entraînera donc qu'une augmentation modérée de la $\frac{1}{2}$ vie de la Céphalotine.

Il n'en est pas de même pour la CEPHALORIDINE, qui est éliminée uniquement par le rein et qui, par conséquent, risque de s'accumuler en cas d'insuffisance rénale.

MECANISME DE LA NEPHROTOXICITE DE LA CEPHALORIDINE

Celui-ci n'est pas parfaitement bien élucidé, il faut le dire ; cependant, un certain nombre de données expérimentales et d'observations cliniques et biologiques permettent, sinon d'en affirmer, du moins d'en discuter quelques points.

1°)- Mode d'élimination de la CEPHALORIDINE.

En 1966, CHILD et DODDS (6) ont montré que la CEPHALORIDINE était éliminée de façon prépondérante par filtration glomérulaire chez le chat, le chien, le lapin et le singe. Chez ces animaux, en effet, le rapport de la clearance de la CEPHALORIDINE à la clearance de la créatinine endogène se situe aux environs de 0,6 à 0,7, ce qui suggère une réabsorption tubulaire partielle.

Le rapport des clearances CEPHALORIDINE/Créatinine n'étant pas modifié ni par les changements de concentration plasmatique de la CEPHALORIDINE (de 10 à 1.000 microgrammes par ml), ni par les variations du pH urinaire, ces auteurs concluent qu'il s'agit d'une réabsorption tubulaire passive.

Ils ne mettent pas en évidence, chez ces animaux, de sécrétion tubulaire active, mais ne peuvent pas prouver son absence totale.

Chez la poule, par contre, ils ont montré que la CEPHALORIDINE était sécrétée, pour une petite partie, par les tubules rénaux, et que ce transport actif de l'anti-

biotique était inhibé par le Probenécid ; d'autre part, chez la poule également, ils ont montré que le Probenécid administré avant la CEPHALORIDINE exerçait une protection efficace contre la néphrotoxicité de cet antibiotique. Les auteurs suggèrent donc qu'un transport tubulaire actif de la CEPHALORIDINE pourrait être associé à sa néphrotoxicité, dans cette espèce animale.

= TUANO (36) étudie l'élimination rénale de la CEPHALORIDINE chez 4 hommes volontaires, en bonne santé et possédant des reins sains :

Il pratique des perfusions intra-veineuses de CEPHALORIDINE à la dose de 1,50 g en 3 heures et fait des dosages des concentrations plasmatiques et urinaires de l'antibiotique.

Il constate que, chez des sujets normaux :

- la $\frac{1}{2}$ vie de la CEPHALORIDINE est de 1 h.30 ;
- la clearance de la CEPHALORIDINE est de 100 ml/minut. Le rapport de la clearance de la CEPHALORIDINE à la clearance de l'inuline est de 0,80, ce rapport variant peu après Probenécid.

Ces chiffres lui suggèrent que la sécrétion tubulaire, active chez l'homme, si elle existe, est quantitativement peu importante.

= FOLEY (12) retrouve la même relation linéaire entre la clearance de la CEPHALORIDINE et la clearance de l'inuline : la filtration glomérulaire lui paraît donc prépondérante.

2°) - Variation du taux plasmatique et de la $\frac{1}{2}$ vie de la CEPHALORIDINE avec l'état rénal.

Le taux plasmatique et la $\frac{1}{2}$ vie de la CEPHALORIDINE varient de façon importante avec l'état fonctionnel rénal.

Chez l'homme normal, la 1/2 vie de la CEPHALORIDINE, après une injection intra-veineuse ou intramusculaire de 500 mg, atteint environ 90 minutes ; les taux plasmatiques obtenus après une injection intra-musculaire unique d'une dose de 500 mg à 2 grammes varient de 10 à 45 microgrammes par ml. Ces taux sont suffisants pour obtenir une action bactéricide sur la grande majorité des souches microbiennes. En effet, la concentration bactéricide minimale est généralement inférieure à 5 microgrammes par ml pour les germes Gram positif et 20 microgrammes par ml pour les germes Gram négatif.

Chez l'insuffisant rénal, la 1/2 vie de l'antibiotique après injection d'une dose unique de 500 mg est très augmentée ; elle atteint 3 ou 4 heures lorsque la clearance de la créatinine est abaissée au voisinage de 30 à 40 ml/min ; elle atteint et dépasse 20 heures dans l'insuffisance rénale chronique profonde.

Ces notions ressortent également dans le tableau ci-dessous, donné par PRYOR, JOEKS et FOORD (31).

Excrétion de CEPHALORIDINE chez des malades
avec fonction rénale normale et altérée

après 500 mg de CEPHALORIDINE intra-veineuse

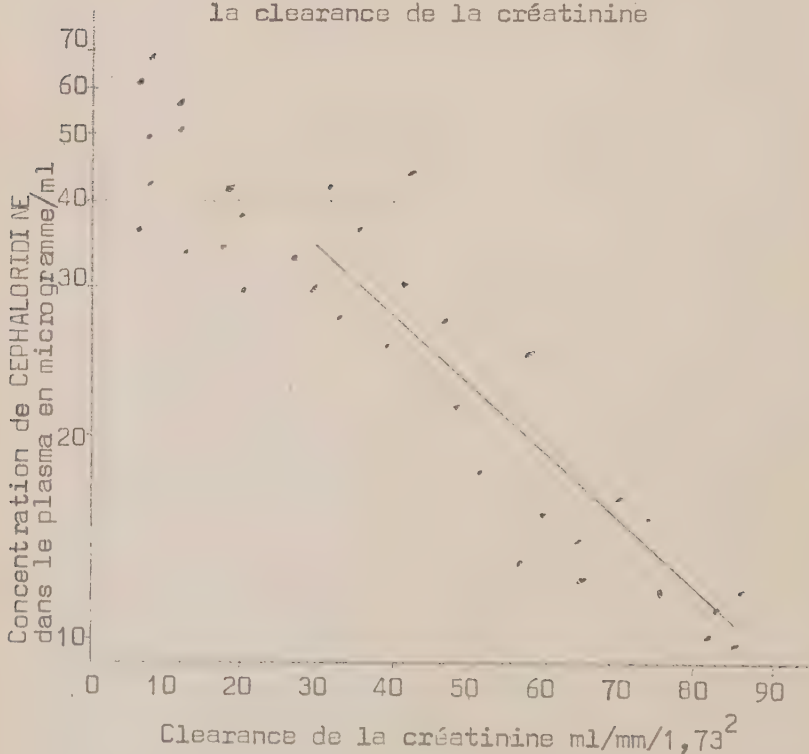
Urée sanguine g/litre	Clearance de la créatinine ml/min	Clearance de la CEPHALO- RIDINE ml/min	1/2 vie heures
3,39	2,6	1,3	24 h.55
0,91	23	16,5	4 h.50
0,28	58	46,7	3 h.38
0,48	72,5	60	3 h.20
0,44	85	72,2	1 h.40
0,30	88	90,6	1 h.40
1,50			21 h.30
0,77	8,4		8 h.55

après 1 gramme de CEPHALORIDINE intra-musculaire

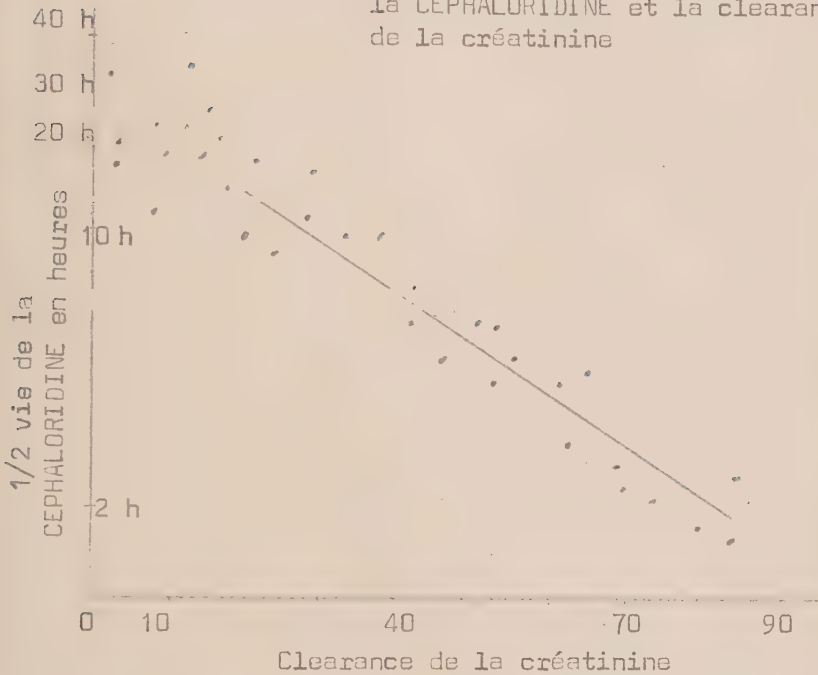
0,91	33	3 h.40
1,38	36	2 h.48
0,30	88	1 h.39
0,26	130	1 h.28

RUEDY (32) met en évidence, par des courbes, le rapport existant entre la clearance de la créatinine et la concentration de la CEPHALORIDINE, dans le plasma d'une part, et la clearance de la créatinine et la 1/2 vie de la CEPHALORIDINE d'autre part.

Rapport entre la concentration de la CEPHALORIDINE dans le plasma et la clearance de la créatinine



Rapport entre la 1/2 vie de
la CEPHALORIDINE et la clearance
de la créatinine



L'allongement de la 1/2 vie de la CEPHALORIDINE, chez l'insuffisant rénal, explique les taux plasmatiques très élevés constatés chez les malades atteints d'insuffisance rénale et continuant à recevoir des doses importantes de CEPHALORIDINE.

Dans un certain nombre d'observations où la concentration plasmatique de la CEPHALORIDINE a pu être mesurée, chez des malades traités par cet antibiotique et chez lesquels une insuffisance rénale s'était développée, on trouve des taux plasmatiques très élevés :

Auteurs	Concentration plasmatique de CEPHALORIDINE microgramme/ml	Temps après la dernière dose heure
STEIGBIGEL (35)	1.500	7 h. $\frac{1}{2}$
KAPLAN (22)	205	
LANDES (24)	253	15 h.
SEFTTEL (34)	164	

soit des taux 10 à 50 fois plus élevés que la concentration moyenne obtenue après injection d'une dose de 500 mg à 2 grammes chez un homme normal.

Il est à noter que la CEPHALORIDINE est dialysable : le taux plasmatique diminue de 50 % environ après 6 heures d'hémodialyse par le dialyseur Kiil, le rendement du Twin Coil étant plus élevé. La dialyse péritonéale est également active, permettant de soustraire en moyenne 125 à 500 mg par 24 heures de dialyse.

3°) - Localisation de la CEPHALORIDINE au niveau du rein.

Le mécanisme intime de la néphrotoxicité de la CEPHALORIDINE fait probablement intervenir la concentration de la CEPHALORIDINE au niveau de l'épithélium tubulaire. En effet, des études autoradiographiques ont été faites par CURRIE et LITTLE (9) sur des chiens, avec de la CEPHALORIDINE marquée par du tritium, sur la pyridine.

Ces études ont montré que la CEPHALORIDINE était concentrée à la périphérie des cellules tubulaires proximales, pour la corticale, et que, dans la médullaire, l'antibiotique se localisait surtout dans les espaces interstitiels et peut-être à la partie basale des cellules tubulaires.

Bien qu'il n'existe pas de documents prouvant la réalité d'un transfert tubulaire actif de la CEPHALORIDINE chez l'homme, un tel mécanisme ne peut être éliminé, car il intervient chez certaines espèces: chez la poule notamment, CHILD a montré que la néphrotoxicité de la CEPHALORIDINE était prévenue par le Probenécid, à la condition que celui-ci soit administré avant l'antibiotique. Les mêmes constatations ont été faites par cet auteur, chez la souris.

Ces faits laissent penser que la néphrotoxicité de la CEPHALORIDINE pourrait être en rapport, dans certains cas, avec un transfert tubulaire actif de l'antibiotique.

4°)- Possibilité d'une accumulation de l'antibiotique à l'origine de son effet néphrotoxique.

Plusieurs observations expérimentales et cliniques suggèrent qu'une accumulation de la CEPHALORIDINE pourrait être à l'origine de son effet néphrotoxique.

= KAPLAN (22) a observé une progression dans l'action néphrotoxique de la CEPHALORIDINE : 7 malades recevant une dose de 12 grammes par jour ont développé une protéinurie, associée chez 3 d'entre eux à une cylindrurie et une hématurie microscopique, signes qui ont régressé et disparu après l'arrêt de l'antibiotique. Chez un autre malade, pour lequel le traitement fut poursuivi à la même dose, malgré l'apparition au 10^{me} jour d'une protéinurie, on vit se développer une insuffisance rénale aiguë anurique.

= STEIGBIGEL (35), dans l'observation citée plus haut, voit apparaître une insuffisance rénale aiguë chez une femme traitée par 3 cures successives de CEPHALORIDINE à fortes doses et chez laquelle le taux plasmatique de l'antibiotique, 7 heures après la dernière injection, atteignait 1.500 microgrammes par millilitre, témoignant d'une accumulation massive.

= Dans notre troisième observation, enfin, l'in-

suffisance rénale aiguë est apparue chez un homme en état de défaillance cardiaque et chez lequel les conditions hémodynamiques imposées au rein ont contribué à réduire l'excrétion de l'antibiotique.

De tels faits militent en faveur d'un effet cumulatif : on conçoit, en effet, qu'une insuffisance rénale préexistante, ou apparaissant au cours du traitement, ou bien une altération de l'hémodynamique rénale liée à une défaillance cardiaque, conduisent rapidement à l'augmentation de la concentration plasmatique de cet antibiotique éliminé exclusivement par voie rénale, et par suite à une majoration de ses effets toxiques.

Au total, le mécanisme de la néphrotoxicité de la CEPHALORIDINE, sans être complètement élucidé, fait sans doute intervenir la concentration de l'antibiotique au niveau de l'épithélium tubulaire ; la concentration à ce niveau, étant elle-même liée au taux plasmatique et au temps de $1/2$ vie, pourra varier d'une part avec la posologie administrée et d'autre part avec l'état fonctionnel rénal.

CONCLUSIONS

Les trois observations qui viennent d'être rapportées d'une part, les nombreuses publications qui ont été faites dans la littérature médicale depuis quatre ans d'autre part, tant en ce qui concerne des observations cliniques que des expérimentations sur l'animal, confirment la néphrotoxicité de la CEPHALORIDINE.

Quelques points sont à souligner :

D'après la majorité des observations cliniques citées, les traitements par la CEPHALORIDINE, qui sont à l'origine d'altérations rénales, sont des traitements à fortes doses, utilisant 6 à 12 grammes par jour.

Chez l'animal sensible, le lapin par exemple, la dose néphrotoxique (N.D. 50) a été évaluée à 100 mg/kilo ; dans la mesure où une extrapolation à l'homme est licite, cette évaluation conduirait à considérer comme néphrotoxique pour l'homme une dose supérieure à 50 mg/kilo.

D'autre part, il est intéressant de noter la réversibilité possible des altérations rénales provoquées par la CEPHALORIDINE ; en effet, lorsque le traitement a été suspendu dès l'apparition de signes d'atteinte rénale tels qu'une protéinurie ou une cylindrurie, ces signes ont régressé et disparu par la suite.

Il en résulte donc que l'emploi de la CEPHALORIDINE, antibiotique dont l'efficacité thérapeutique n'est plus à démontrer, requiert certaines précautions :

1°- Précautions dans la posologie.

Il semble que la posologie quotidienne ne doive qu'exceptionnellement dépasser 4 grammes chez l'adulte dont la fonction rénale est normale. La dose utile sera en fait, le plus souvent, de 2 grammes par jour en 4 injections, pour les infections à germes Gram positif, et 3 à 4 grammes par jour pour les infections à germes Gram négatif.

En ce qui concerne les malades atteints d'insuffisance rénale, il est souhaitable de réduire la posologie quotidienne, de même que le nombre des injections, en raison de l'augmentation chez ces malades de la durée de $1/2$ vie de la CEPHALORIDINE.

Le schéma de posologie suivant peut être proposé :

- 1 à 2 grammes par 24 heures en 2 injections, lorsque la clearance de la créatinine est comprise entre 50 et 75 ml par minute.

- 0,50 à 1 gramme par 24 heures en 1 injection, lorsque la clearance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml par minute.

- 0,50 gramme par 24 heures au maximum en 1 injection, lorsque la clearance de la créatinine est inférieure à 20 ml par minute.

D'autre part, même en dehors de toute insuffisance rénale, il est prudent d'utiliser des doses faibles chez les sujets âgés et chez les malades atteints d'insuffisance cardiaque.

2°- Précautions de surveillance de l'état rénal.

Une exploration de l'état fonctionnel rénal sera faite avant le début de tout traitement par la CEPHALORIDINE ; un contrôle régulier sera effectué chez tous les malades soumis au traitement.

La prudence commande une réduction des doses ou même l'arrêt total de la CEPHALORIDINE dès qu'une altération de la fonction rénale apparaît en cours de traitement. De même, l'apparition d'une protéinurie, en cours de traitement, commande l'arrêt de l'antibiotique.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

J. CROSNIER



BIBLIOGRAPHIE

- 1- APICELLA M.A., PERKINS R.L. et SASLAW S.- Cephaloridine treatment of bacterial infections.- Amer. J. Med. Sci. 1966, 251, 266-276.
- 2- ATKINSON R.M., CURRIE J.P., PRATT D.A.B., SHARPE H.M. et TOMICH E.G.- Acute toxicity of Cephaloridine an antibiotic derived from Cephalosporin C.- Toxicol. and Appl. Pharmacol. 1966, 8, 398-406.
- 3- ATKINSON R.M., CAISEY J.D., CURRIE J.P., MIDDLETON T.R., PRATT D.A.H., SHARPE H.M. et TOMICH E.G.- Subacute toxicity of Cephaloridine to various species.- Toxicol. and Appl. Pharmacol. 1966, 8, 407-428.
- 4- BALLINGALL D.L.K. et TURPIE A.G.C.- Cephaloridine toxicity.- Lancet 1967, II, 385-6.
- 5- BENNER E.J.- The Cephalosporin Antibiotics.- Pediatric Clinics of North America, V. 15, N°1, Février 1968.
- 6- CHILD K.J. et DODDS M.G.- Mechanism of urinary excretion of Cephaloridine and its effects on renal function in animals.- Brit. J. Pharmacol. Chemother. 1966, 26, 108-119.
- 7- CHILD K.J. et DODDS M.G.- Nephron transport and renal tubular effects of cephaloridine in animals.- Brit. J. Pharmacol. Chemother. 1967, 30, 354.

- 8- COCKETT A.T.K., MODRE R.S. et ROBERTS A.P.- Distribution of some newer antibiotics within the kidney interstitium : a therapeutic consideration in pyelonephritis.- Investigative Urology 1967, 5, 2 50-259.
- 9- CURRIE G.A., LITTLA P.J. et Mc DONALD S.J.- The localisation of Cephaloridine and nitrofurantoin in the kidney.- Nephron, 1966, 3, 282-288.
- 10- CURRIE J.P.- Cephaloridine ; pharmacology and toxicity.- Postgrad. Med. J. 1967, suppl. vol. 43, 22-26.
- 11- FLEMING P.C. et JAFFE D.- The nephrotoxic effect of Cephaloridine.- Postgrad. Med. J. 1967, suppl. vol. 43, 89-90.
- 12- FOLEY T.H., JONES N.F., BARRACLOUGH M.A., CRANSTON W.I., HUNT A.P.- The renal excretion of Cephaloridine in man.- Postgrad. Med. J. 1967, suppl. vol. 43, 85-87.
- 13- GALBRAITH H.J.B.- A clinical study of Cephaloridine.- British J. Clinic Practice 1967, 21, 331-336.
- 14- GONNELLA J.S., OLEXY V.M. et JACKSON G.G.- Cephaloridine treatment of bacterial infections.- Antimicrob. Ag. and Chemother. 1965, p. 901-907.
- 15- GOWER P.E.- The effect of Cephaloridine on renal function in patients with renal failure.- Postgrad. Med. J. 1967, suppl. vol. 43, 92-94.
- 16- HERMANS P.E., MARTIN J.K., NEEDHAM G.N. et NICHOLS D.R.- Laboratory and clinical evaluation of Cephaloridine, a Cephalosporin derivative.- Antimicrob. Ag. and Chemother. 1965, p. 879-887.
- 17- HINMAN A.R. et WOLINSKY E.- Nephrotoxicity associated with the use of Cephaloridine.- J.A.M.A. 1967, 200, p. 724-726.

- 18- HOLLOWAY W.J. et SCOTT E.G.- Clinical experience with Cephaloridine.- Antimicrob. Agents and Chemother. 1965, p. 916-921.
- 19- JANBON M., BERTRAND A. et JANBON F.- Accidents rénaux de la Céphaloridine.- Soc. Sciences Méd. et Biol. de Montpellier, Séance du 28 Juin 1968 (C.R. in Sem. Hôp. Paris 1968, 44, 2842).
- 20- KABINS S.A. et COHEN S.- Cephalothin serum levels in the azotemic patient.- Antimicrob. Agents and Chemother. 1964, 207-214.
- 21- KABINS S.A. et COHEN S.- Cephaloridine therapy as related to renal function.- Antimicrob. Agents and Chemother. 1965, 922-932.
- 22- KAPLAN K., REISBERG B. et WEINSTEIN L.- Cephaloridine. Studies of therapeutic activity and untoward effects.- Arch. Int. Med. 1968, 121, 17-23.
- 23- KUNIN C.M. et ATUK N.- Excretion of Cephaloridine and Cephalothin in patients with renal impairment.- New-England J. Med. 1966, 274, 654-655.
- 24- LANDES R.R., Mc CORMICK B., GRAHAM R., MELNICK I. et BROWN D.- Cephaloridine therapy for genitourinary infections.- Southern Med. J. 1967, 60, 311-316.
- 25- LINSELL W.D., PINES A. et HAYDEN J.W.- Abnormal urinary deposits in Cephaloridine therapy.- Postgraduate Med. J. 1967, suppl. 43, 90-92.
- 26- MERY J.Ph.- La néphrotoxicité des antibiotiques et les règles d'utilisation des antibiotiques au cours de l'insuffisance rénale.- Bruxelles Médical 1966, 46, 1169 (N° 48 du 27 Nov. 1966).
- 27- PERKINS R.L., APICELLA M.A., LEE I.S., CUPPAGE F.E. et SASLAW S.- Cephaloridine and Cephalothin : comparative studies of pentotial nephro-

toxicity.- J. Lab. Clin. Med. 1968, 71, 75-84.

- 28- PARKER R.H., KALINSKE R.W. and HOEPRICH P.D.-
Cephaloridine therapy of endocarditis and other
life-threatening infections.- Seventh Inter-
science conference on antimicrobial agents and
Chemotherapy, 25-27 Oct. 1967 (sponsored by the
Americ. Soc. for Microb.).
- 29- PINES A. et RAAFAT H.- Cephaloridine toxicity.-
Lancet 1967, II, 1309 (Letters to the editor),
16 Dec. 1967.
- 30- PRESCOTT L.F.- The effect of Cephaloridine on
renal tubular cell excretion.- Postgrad. Med.
J. 1967, suppl. 43, 95-96.
- 31- PRYOR J.S., JOEKES A.M. et FOORD R.D.- Cephalo-
ridine excretion in patients with normal and
impaired renal function.- Postgrad. Med. J.
1967, suppl. 43, 82-85.
- 32- RUEDY J.- The use of Cephaloridine in adult pa-
tients with renal failure.- Postgrad. Med. J.
1967, suppl., vol. 43, 87-89.
- 33- SEFTEL H.C.- A clinical trial of Cephaloridine.-
Medical Proceedings, Mediese Bydraes, Fév. 1965,
p. 50-51.
- 34- SEFTEL H.C.- Clinical experience with Cephalori-
dine in South Africa.- Postgrad. Med. J. 1967,
suppl. vol. 43, 137-140.
- 35- STEIGBIGEL N.G., KISLAK J.W., TILLES J.G. et
FINLAND M.- Clinical evaluation of Cephalori-
dine.- Arch. Int. Med. 1968, 121, 24-38.
- 36- TUANO S.B., BRODIE J.L. et KIRBY W.M.M.- Cephalo-
ridine versus Cephalothin : relation of the
kidney to blood level differences after paren-
teral administration.- Antimicrob. Ag. Chemother.
1966, p. 101-106.

37- THORNTON G.F., ANDRIOLE V.T.- Laboratory and clinical studies of a new antibiotic Cephaloridine, in the treatment of Gram positive infections.- The Yale Journal of Biology and Medicine, vol. 39, N° 1, 1966.

38- WELLES J.X., GIBSON W.R., ARRIS P.N., SMAL R.M. et ANDERSON R.C.- Toxicity distribution and excretion of Cephaloridine in Laboratory animals.- Antimicrob. Ag. Chemother. 1965, p. 863-869.
